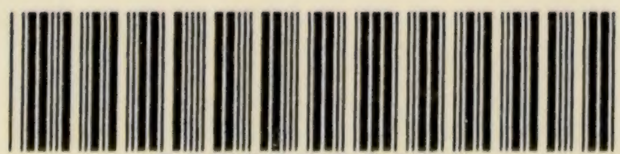





BRITISH MEDICAL
Library
ASSOCIATI

XVIe CONGRÈS INTERNATIONAL DE MÉDECINE

BUDAPEST, AOÛT—SEPTEMBRE 1909

COMPTE-RENDU

PUBLIÉ PAR LE

Dr FRANÇOIS DE TORDAY
SECRÉTAIRE DU CONGRÈS

SECTION II:

PHYSIOLOGIE

BUDAPEST

1910

FRANKLIN-TÁRSULAT, BUDAPEST.



Table des Matières.

Les chiffres arabes indiquent la page où commence le texte du Rapport ou de la Communication ; les chiffres romains indiquent la page où l'on trouve la discussion R = Rapport, C = Communication.

★

XVIe CONGRÈS INTERNATIONAL DE MÉDECINE

(BUDAPEST: AOÛT—SEPTEMBRE 1909)



SECTION II:

PHYSIOLOGIE

PROCÈS VERBAUX

SÉANCE I

Lundi le 30 Août 1909, a. m.

Présidents: UDRÁNSZKY, LOEB, TSCHERMAK.

M. D'UDRÁNSZKY (Kolozsvár) prononce l'allocution suivante: Messieurs, qu'il me soit permis, avant l'ordre du jour de la séance, de consacrer quelques paroles à la mémoire de M. F. de KLUG, qui aurait dû à ma place vous souhaiter la bienvenue. Sa santé était déjà gravement atteinte au moment où commencèrent les travaux d'organisation de ce Congrès. Il accepta néanmoins avec grande joie la tâche, dont il fut chargé, et se prépara avec ardeur au plaisir de saluer les confrères de tous les pays dans son laboratoire. Il prit avec grand zèle part aux travaux du bureau de cette Section, dont il resta soucieux jusqu'à son dernier jour. Il ne pouvait, hélas, accomplir ses projets ; sa lutte contre le mal impitoyable qui le menaçait devint enfin vaine, et au mois de mai de cette année une mort subite l'arracha à la science, à sa famille, à ses amis et à ses élèves.

Appelé à lui succéder dans cette présidence, je vous prie d'être assurés de mon plus vif désir de pouvoir faciliter autant que possible vos travaux, et de vous servir en collaborateur tout dévoué. Je remercie particulièrement MM. les savants étrangers d'avoir bien voulu se rendre à notre invitation et d'avoir honoré de leur présence notre pays. Soyez convaincus qu'on vous reçoit chez nous partout avec la plus haute considération et avec les plus vives sympathies.

Je vous invite, Messieurs, à compléter le bureau de la Section, et vous propose comme *présidents d'honneur* de la Section :

MM. E. ABDERHALDEN (Berlin), P. ALBERTONI (Bologne), R. J. ANDERSON (Galway), F. BOTTAZZI (Naples), Aug. J. B. CHAUVEAU (Paris), J. DEMOOR (Bruxelles), A. ELLINGER (Königsberg), F. HOFMANN (Innsbruck), H. KRONECKER (Berne), A. KULIABKO (Tomsk), J. LOEB (Berkeley), A. LOEWY (Berlin), S. J. MELTZER (New-York), R. NICOLAIDES (Athènes), L. POPIELSKI (Lemberg), A. v. TSCHERMAK (Wien), M. VERWORN (Göttingen), E. WEDENSKY (St.-Pétersbourg), H. ZWAARDEMAKER (Utrecht). (Adopté.)

Rapport:

Albertoni et Tullio (Bologne): ***Accord sur la méthode pour l'étude de l'alimentation dans les différentes classes sociales.*** *(Lu par* M. Lussana). Les auteurs acceptant une proposition du savant américain Atwater, engagent les physiologistes à vouloir unifier les méthodes des recherches pour l'étude des échanges alimentaires dans les différentes classes sociales. Les auteurs exposent ensuite leur méthode à eux, à laquelle il sont parvenus après de nombreuses recherches sur l'alimentation du paysan italien. Ils déterminent directement les échanges alimentaires d'un certain nombre de familles que l'on prend comme type de leur classe. Pendent la recherche on laisse les individus à leurs occupations habituelles et dans des conditions absolument normales. Les données de l'alimentation sont toujours considérées en relation avec les facteurs somatiques, moraux et économiques. Pour déterminer la valeur physiologique d'un aliment on laisse aux individus leur alimentation normale en y ajoutant seulement l'aliment en question. Pour juger de la valeur chimique des aliments les auteurs ont toujours pris comme point de départ l'analyse chimique des denrées alimentaires qui servent à la préparation des mets. Les méthodes suivies dans les analyses et la manière d'en tirer des conclusions devraient être les mêmes pour tous les physiologistes.

Discussion:

O. de Souza (Rio de Janeiro): Chez nous, au Brésil, les travailleurs indigènes et les Européens qui travaillent à côté d'eux dans la campagne ne sont pas habitués à l'alimentation par la viande; leur ration alimentaire habituelle est composé de ***maïs,*** des ***haricots noirs, du lard*** et ***des boissons aromatiques*** comme, le ***café*** et le ***maté.***

Le rapport des Prof. Albertoni et Tullio touche aux points principaux pour les recherches dans le domaine de l'alimentation. Mais il faut bien prendre en considération qu'on ne doit pas juger le besoin de l'organisme quant aux substances azotées en dosant les pertes normales, c'est-à-dire en dosant les excreta, parce que'il y a des principes azotés très importants dans les fonctions — comme les ferments, les substances de sécrétion interne et les principes spécifiques du sang — qui ne sont pas considérés, quand on veut calculer le bilan azoté en dosant seulement les ingesta et les excreta. J'assure que dans le Brésil la classe ouvrière de la campagne — soit les indigènes, soit les Européens — se trouve très bien avec une alimentation que ne contient pas de la viande, mais dans laquelle il y a, quand même, une proportion très considerable d'azote. Les maladies provoquées par le maïs ne sont par connues chez nous.

Rapport:

Boldyreff (St. Petersburg): ***Über die neuen Untersuchungsmethoden der Funktionen des Verdauungsapparates und die mit ihrer Hilfe gewonnenen Resultate.*** *(Lu par* M. London).

Rapport:

v. Kőrösy (Budapest): *Das Schicksal der Eiweisskörper im tierischen Organismus.* Es wird die Verfolgung des Schicksales der aufgenommenen Eiweisskörper als Leitfaden der Darstellung gewählt, wobei Auf- und Abbau der Körpereiweisstoffe an entsprechenden Stellen zur Sprache gelangen. Es ergeben sich so acht Hauptfragen um welche sämtliche Ergebnisse der neueren Arbeiten über den Eiweisstoffwechsel gruppiert werden. Bei der *Verdauung* wird unter anderem die Frage behandelt, wie weit dieselbe vorschreitet, ferner die Plasteinfrage; bei der *Resorption* die Form, in welcher das resorbierte Eiweiss in das Blut gelangt, der Albumosegehalt des Blutes. Es folgt die Behandlung des *Eiweissaufbaues,* wobei Eiweissynthese aus Aminosäuren und Amidkörpern, die Unumwandelbarkeit der Aminosäuren in einander, das Eiweissminimum, der Eiweissansatz besprochen werden; ferner die Frage was aus den zum Wiederersatz des zerfallenden Organeiweisses nicht notwendigen Eiweissmengen, mit dem N-haltigen und N-freien Teile derselben geschieht, wobei der kalorische Standpunkt mit einbezogen wird. Bei Behandlung des *Eiweissabbaues* wird besprochen, inwiefern die Zweiteilung in endogenen und exogenen Eiweisstoffwechsel durch die Ergebnisse der neueren Untersuchungen bestätigt wird, ferner die möglichen Zwischenstufen des Eiweissabbaues und die Ausscheidungsgeschwindigkeit des aufgenommenen N-es; zuletzt werden die mit parenteraler Eiweisszufuhr bisher erlangten Resultate zusammengestellt beim Hunger, bei eiweissfreier Ernährung etc., ferner wird die Frage behandelt, ob das Eiweiss um angegriffen zu werden, vorher auf dem Blutwege in den Darm gelangen muss.

Discussion:

v. Reinbold (Kolozsvár). Die Erforschung der Eiweissresorption ist mit bedeutenden Schwierigkeiten verbunden. Ganz sicher wissen wir eigentlich nicht mehr, als dass das aufgenommene Eiweiss im Laufe der Resorption vor unseren Augen verschwindet. Die Ansicht, dass das abgebaute Eiweiss schon in der Darmwand wieder aufgebaut wird, beruht — abgesehen von einzelnen unsicheren Hinweisen — nur auf negativen Ergebnissen. Es ist nämlich noch nie gelungen die Abbauprodukte des verabreichten Eiweisses im Blute nachzuweisen. Derartige Versuche wurden von Abderhalden und Samuely ausgeführt. Sie konnten eine Veränderung des Glutaminsäuregehaltes des Globulins und des Albumins des Pferdeserums nach reichlicher Verabreichung von Gliadin nicht feststellen. Aminosäuren oder Albumosen konnten auch von Herrn v. Kőrösy bei seinen neuesten Versuchen, welche er an Tieren mit beinahe ausschliesslich auf den Darmtrakt beschränktem Blutkreislaufe ausführte, nicht nachgewiesen werden.

Um den negativen Ergebnissen eine grössere Beweiskraft zu verleihen muss die genaue Prüfung der gesonderten Teile des Blutes ausgedehnt weitergeführt werden.

London (St. Petersburg). Ich möchte auf drei Punkte, die der Vortragende berührt hat, die Aufmerksamkeit der hochgeehrten Versammlung lenken.

1. Die Frage über die Eiweissresorption aus dem Magen kann nur durch Fistelversuche entschieden werden und soweit die von mir und meinen Mitarbeitern ausgeführten Versuche es gestatten, muss sie verneinend beantwortet werden, da man aus einer Pylorusfistel bei Gliadinfütterung dieselbe Menge Glutaminsäure bekommt, die zugeführt worden ist.

2. Die Auffassung Freunds, dass alles Eiweiss, das im Organismus abgebaut werden soll, zwecks Abbaues ins Darmlumen gelangen muss, wird durch Fistelversuche die Prof. Abderhalden mit mir angestellt hat (die Versuche sind nicht publiziert) nicht bestätigt.

3. Zur Untersuchung des Blutes der Pfortader muss man einer besonderen, nächstens zu publizierenden Methode sich zuwenden. (Arterialkanüle der V. portae).

v. Kőrösy (Budapest). Erwähnt in Beantwortung der Bemerkungen v. Reinbolds und Londons die Ergebnisse seiner Versuche mit verkürztem Blutkreislaufe.

Communication:

Pi y Suñer et Turró (Barcelone): *Le diabète expérimental.*
Le diabète est essentiellement une altération nutritive dans laquelle est augmentée la labilité de la matière vivante, qui devient plus avide d'oxygène. De cette fragilité exagérée des biogènes et de l'oxydation conséquente résulte la surproduction de la glycose organique.

Il se produit par cette surproduction un état d'incapacité de fixation de la glycose alimentaire par l'organisme. Les mécanismes régulateurs de la composition organique — de la glycose comme des autres composants des plasmes et des tissus — font que dans les cas, où la désintégration de la matière vivante donne des quantités de glycose suffisantes aux dépenses organiques, la glycose d'origine externe ne puisse être plus fixée par les tissus correspondants déjà saturés.

La régulation de la quantité de glycose, comme des autres principes semblables, doit se produire par ce que nous appelons différences de *tension physiologique* qui sont, sans doute, corrigées par l'influence de certains éléments nerveux.

A l'analogie du *coefficient de retention* des épithèles renaux pour la glycose (une fois ce coefficient dépassé, apparaît la glycosurie), les respectives proportions de glycose — par exemple — dans les organes et dans le plasme hématique sont réglées par des différences de tension dans les uns et dans l'autre. Ainsi, on voit que le foie possède un coefficient de retention très élevé pour la glycose, par lequel il fixe la glycose d'origine externe et transforme en glycose sa matière propre et toute autre matière qui se trouve en conditions appropriées à cette transformation. Par les différences de concentration hépatique et plasmatique, qui doivent être maintenues presque constantes, le foie céde continuellement au sang la glycose nécessaire, en assurant l'équilibre de la composition chimique. C'est évident que toutes ces transformations se font par l'intermédiaire des enzymes correspondants, mais on sait que — en général — les actions enzymatiques obéissent à la loi des masses, ce qui expliquerait les phénomènes que nous venons de décrire.

Les différences de tension physiologique sus-indiquées — la proportion des différentes substances dans les diverses régions organiques, dans les glandes et les appareils d'absorption — constituent le mécanisme qui conserve constante la composition organique.

Communication:

SLOWZOFF (St. Petersburg). *Die Wirkung des Fischfleisches auf den Stoffwechsel und die Harnzusammensetzung.*

J. B. MANDEL (New-York). *Über die Spaltungsproducte des Nukleoproteids der Kuhmilchdrüse.*

CAPOBIANCO (Napoli): *Sur la lipase gastrique.* J'ai eu à me disposition à l'Ecole Vétérinaire de Naples, un matériel suffisant pour des expériences comparatives sur l'activité de la muqueuse gastrique dans la production d'un ferment lypolitique, dont la présence a été révélée par M. Volhard (1900) et qui a été confirmée par plusieurs expérimentateurs (Stade, Zinusser, Fromme, Laqueur, Bickel, Heinsheimer et d'autres), et aussi vigoureusement contestée par des autres (Klemperer et Schleuerlen, Klug, Contejean, Kunkel, etc). Les résultats de M. Volhard viennent d'être infirmés par les observations nouvelles de M. Boldyreff (1907), qui constata le reflux des sécrétions pancréatique, entérique et biliaires dans l'estomac à certaines périodes de la digestion, et par celles des MM. Abderhalden, et Medigreceanu, qui par une fistule gastrique sur un cheval virent découler un liquide coloré par la bile seulement, lorsqu'on donnait du lait avec un notable contenu de matières grasses.

L'état actuel de la question permez donc de dire encore quelques mots, parce qu'on peut répéter à ce propos que la formation d'un ferment lypolitique de la part de l'estomac, quoique pas encore établie, est cependant possible (Nagel, H. d. Phys. tome II, page 555). Comme l'avaient déjà pratiqué MM. E. Beneck et L. Guyot pour la muqueuse gastrique du cheval et M. Jalloise pour le lapin, dans le but d'éliminer ou au moins d'affaiblir l'imprégnation de la muqueuse gastrique par le contenu intestinal réfluant, j'ai fait des extraits glycerinés de muqueuse stomacale de nombreux animaux domestiques, tel que les solipèdes, les ruminants gros et petits, les chiens, les chats et aussi les porcs.

J'ai lavé abondamment avec de l'eau stérilisée l'estomac des animaux récemment abattus ou à différents intervalles après la mort. Puis j'isolai la muqueuse et je la coupai en petits morceaux que j'ai également lavés avec de l'eau stérile plusieurs fois. Naturellement j'avais soin d'opérer toujours en parfaite asepsie et de bien distinguer les morceaux de la région du cardia des autres excisés de la région pylorique de l'estomac. Je les ai ensuite plongés dans la glycérine en proportion de poids égal ou double.

Dans la préparation des mélanges digestifs j'ai suivi la méthode de M. Volhard avec quelques modifications conseillées par M. Heinsheimer:

10 ccm d'émulsion, préparée avec 3 jaunes d'oeufs et 100 ccm d'eau stérilisée, étaient mêlés avec 5 ccm. de l'extrait glycériné de la

muqueuse gastrique, séparément de la région pylorique et du cardia. Après avoir demeuré de 12—18 heures en étuve à 37° C. je l'agitai plusieurs fois et pendant longtemps dans un appareil agitateur avec l'adjonction de 50 ccm d' éther dépourvu d'acide.

5 ccm de cet extrait éthérique avec 5 ccm d'alcool étaient employés pour la titration avec de la phénophtaleïne et avec une solution n/10 de soude.

Dans les diverses expériences j'eus le soin de contrôler les résultats avec l'extrait auparavant bouilli et avec la détermination de l'acidité de quelques ccm de l'émulsion soumise aux mêmes traitements.

De ces expériences, que je continue encore, je puis conclure :

1. De la muqueuse gastrique des animaux examinés on peut extraire avec de la glycérine un ferment actif sur le gras émulsionné.

2. A conditions égales, l'extrait de la muqueuse pylorique est moins actif que celui de la muqueuse de la région du cardia.

3. Cette activité lipolytique est néanmonis très faible et je n'ai jamais réussi à obtenir des valeurs digestives aussi hautes que celles des auteurs qui m'ont précédé.

4. Mention particulière mérite, cependant, l'extrait de la muqueuse stomacale de l'âne, qui seul m'a fourni des valeurs notamment plus élevées que les autres animaux.

5. Enfin, la durée du temps après la mort pour préparer les extraits n'est pas indifferente. Dans 20 ou 24 heures, à peu près, la faible activité lipolytique des extraits peut s'anéantir complètement.

Rapport:

Loewy (Berlin). *Physikalische und sekretorische Theorie des Gasaustausches in den Lungen.* Referent bespricht kritisch alle Untersuchungen durch die eine active Lungentätigkeit bewiesen werden sollte.

Er kommt zu folgendem Ergebnisse :

Die Lunge besitzt in zweierlei Richtung eine aktive Tätigkeit. Einerseits kommt ihr ein Oxydationsvermögen zu, das sich geltend macht, wenn die übrigen Gewebe des Körpers, oder einige derselben infolge Sauerstoffmangels unfähig werden, die in ihnen eingeleiteten Abbauprocesse zu Ende zu führen. Diese Tätigkeit ist eine für die Lunge specifische.

Anderseits scheint es bewiesen, dass die Lunge bei Einatmung von Kohlensäure einen Gaswechsel durch ihre Wand vollzieht, der nicht den Diffusionsgesetzen folgt. Hier liegt eine specifische Leistung des Lungengewebes vor. Es muss festgestellt werden ob bzw. in welchem Umfange eine solche specifische Tätigkeit unter normalen Verhältnissen erfolgt.

Diskussion:

v. Reinbold (Kolozsvár) hält die Bestimmung der Gasspannung des Blutes mittels dem Aerotonometer für keine vollkommene Methode da sie die Schwankungen der Gasspannung nicht genau angiebt. Die Angaben der Aerotonometer müssen den Änderungen der im Blute vor-

handenen Gasspannung nachhinken. Die Lösung der Frage ob ein Gasaustausch in den Lungen entgegen den Gesetzen der Diffusion stattfindet, kann nur dann erhofft werden, wenn sowohl für die Bestimmung des Gasdruckes in den Alveolen, wie der Gasspannung des Blutes vollkommene Methoden ersinnt werden.

SÉANCE II

Lundi le 30 Août 1909, p. m.

Président: Kuliabko.

Rapport:

v. Reinbold (Kolozsvár). *Über die Rolle des roten Blutfarbstoffes bei der Sauerstoffversorgung des Körpers.* Die Vorstellungen über die chemische Einheitlichkeit und die Sauerstoffkapazität des Blutfarbstoffs, sowie über die Dissozationsspannung seiner Sauerstoffverbindung sind durchaus nicht einheitlich. Referent gelangt in seinem Referate besonders auf Grund des spektrophotomerischen Verhaltens des Hämoglobins zum Schlusse, dass die gefärbte Gruppe des Hämoglobins jeder Herkunft mit grosser Wahrscheinlichkeit identisch ist. Im zweiten Abschnitte des Referats werden die Hüfnersche Anschauung über das einheitliche Verhalten des Hämoglobins Gasen, besonders aber Sauerstoff gegenüber und die von Bohr angenommene Vielfältigkeit des Hämoglobins besprochen. Referent hält die Gründe der Bohrschen Schule nicht für zwingend genug um die einfachere Annahme verlassen zu müssen und stellt sich im Wesentlichen auf den Hüfnerschen Standpunkt. Auf Grund der auf die Feststellung der physikalisch-chemischen Gesetze der Dissoziation des Oxyhämoglobins gerichteten Forschungen zeigt Referent, dass die von Bohr aufgestellte Theorie mehr willkürliches, als die Hüfnersche und ausserdem noch viel gezwungenes an sich hat und hofft, dass die ganze Frage auf dem von Hüfner gelegten Grunde gelöst werden kann.

Discussion:

Loewy (Berlin) betont, dass die Differenzen in der Dissoziationsspannung, die zwischen Blut und Hämoglobinlösungen gefunden wurden, zum Teil auf Differenzen der Konzentration zurückzuführen sind. Im Blut ist das Hb in 35—40%-iger Lösung; so konzentrierte Lösungen können wir nicht herstellen; je konzentrierter aber die Lösungen, um so lockerer ist die Sauerstoffbindung. Wenn bei Bohr die O_2-Bindung von Hämoglobinlösungen geringer war als beim Blute, so rührt das daher, dass er *neutrale* Lösungen benutzte; in *alkalischen* ist es, wie Bohr selbst fand, anders. Es mag sein, dass in reinen Hb-Lösungen die Verhältnisse der O_2-Bindung leichter zu studieren sind. Die Benutzung von *Blut* rechtfertigt sich durch den praktischen Gesichtspunkt, kennen zu lernen, wie die Dinge sich im Tierkörper selbst abspielen.

v. Reinbold (Kolozsvár) gibt gerne zu, dass das von Herrn Loewy

angegebene Verhältnis der Dissoziationskurven des Hämoglobins in Lösungen und in den roten Blutkörperchen der Theorie besser entspricht, als das von Bohr angegebene.

Communications :

LUSSANA (Bologna): *La respiration des tissus.* Les tissus isolés du corps de l'animal vivant conservent pour un certain délai de temps la faculté d'absorber de l'O^2, d'émettre de l'CO^2 même dans un milieu d'air. La découverte de ce phénomène est due à Spallanzani, mais on a toujours discuté pour en fixer l'interprétation. On a affirmé, et même récemment, qu'il s'agissait d'échanges gazeux post-mortels. Mais un examen attentif de toutes les recherches et des méthodes permet de conclure qu'il s'agit d'un phénomène vital, c'est-à-dire de *l'activité respiratoire* résiduelle des tissus.

L'auteur de la Communication a pu apporter à cette doctrine une contribution expérimentale avec quelques travaux (1905-1909) qui ont un certain intérêt même au point de vue pratique.

ELLINGER (Königsberg i. Pr.). *Eine neue Farbstoffgruppe von biochemischer Bedeutung.*

Rapport :

ZWAARDEMAKER und DEKHUYZEN (Utrecht). *Ruhende tierische Zelle und Gewebe als ein verwickeltes System koexistierender Phasen.* Die Verfasser haben die Ergebnisse und Methoden der Thermodynamik und der Phasenlehre auf die Physiologie und Gewebelehre anzuwenden versucht. Namentlich im Schlafe strebt der Organismus dem Gleichgewichte zu. Die Phasenlehre spricht sich überhaupt nur über die Zustände in der Nähe des Gleichgewichtspunktes aus. Auf die Möglichkeit der Wundheilung per primam wirft nun die Phasenlehre ein neues Licht, ebenso wie auf die Beteiligung der Interzellularsubstanzen an den vitalen Vorgängen. Der Begriff einer lebendigen Grundsubstanz wird dadurch scharf beleuchtet. Die Knorpelzelle muss sämtliche chemische Bestandteile (Komponenten) der Grundsubstanz enthalten ; zerstört sie dieselben fortwährend in ihrem Protoplasma, so muss auch die Grundsubstanz verschwinden. Die schnelle, automatische Regeneration der Sehsubstanz und der rezeptiven Substanz in den Muscheln wird durch die Phasenlehre im Prinzip erklärt. Am Dotter, als Beispiel, wird gezeigt, wie die Phasenlehre für die Erforschung gewisser Verhältnisse von Bedeutung zu werden verspricht. Der Dotter stellte sich heraus als aus zwei Flüssigkeiten (Phasen) bestehend, welche sich nicht mischen, sondern leicht gegenseitig emulgieren : die «Hauptphase» (meist im gelben Dotter) und die «homogene Phase» (meist im weissen Dotter). Es liess sich nachweisen, dass die Gefrierpunkte des Weissen vom Ei und des Dotters übereinstimmen. Die Nernstsche Korrektionsformel für kryoskopische Messungen zeigte sich bei diesen äusserst langsam gefrierenden Flüssigkeiten von grossem Nutzen. Die kryoskopische Messung des Molekulargewichts eines Dotterlezithins in Benzol ergab Einzelmoleküle von etwa 800 Mol. Gew.

SÉANCE III

Mardi le 31 Août 1909, a. m.

Président: Loewy.

Communication:

Capobianco (Napoli): *Sur la valeur de la rumination.* La réaction du contenu du rumen, contrairement à ce que l'on admet, est assez fréquemment acide et seulement dans certains cas alcaline. Le degré de cette acidité est plus bas après une période d'abstinence complète, et atteint son maximum après le repas et au commencement de la rumination. Lorsque celle-ci a été prolongée, l'acidité baisse de nouveau et on peut aussi constater quelquefois une réaction alcaline. Cette acidité est l'effet des processus fermentatifs, qui s'accomplissent dans le rumen et surtout de la digestion de la cellulose par la cytase de *l'amylobacter*, seul ou en symbiose avec d'autres microorganismes. L'acidité du contenu peut avoir une *valeur mérycique* parce que l'on réussit à provoquer la rumination chez les animaux en abstinence avec des injections d'acide acétique 1/2 ou 1%, et au contraire l'on peut retarder ou suspendre la rumination en alcalinisant le contenu du rumen par des injections suffisantes de substances alcalines. En conclusion, on est autorisé à soupçonner que non seulement les stimulations mécaniques, mais surtout l'acidité croissante du contenu du rumen après le repas puisse représenter la cause du reflexe mérycique et la rumination, provoquant une introduction de salive assez notable, finit par affaiblir ou neutraliser l'acidité dans le rumen et a faciliter l'accomplissement des fermentations nombreuses et de la digestion caractéristique de la cellulose. L'une comme les autres seraient, en effet, plus ou moins empêchées par l'acidité, qui s'élève proportionnellement à l'activité de la digestion bactérique par la formation des produits hydrolytiques.

Rapport:

Nicolaides (Athen). *Die Ursache der rhythmischen Bewegungen bei konstanten Reizen und speziell die der Atemrhythmik.* Die Erklärung der rhtylmischen Bewegungen in der belebten Natur muss an die Tatsache des Refraktärstadiums anknüpfen, wie das schon längst für den typischen Vertreter aller rhythmischen Bewegungen, das Herz, geschehen ist. Die Ursache der rhythmischen Tätigkeit des Atemcentrums ligt in diesem selbst. Diese Tätigkeit wird allerdings durch verschiedene zentripetale Impulse modifiziert, ihr Rhythmus aber wird nicht durch eine periphere Selbstregulierung etwa nach Art der Selbststeuerung durch die Vagi, bedingt. Die rhythmische Tätigkeit des Atemzentrums hört nämlich nach der Asschaltung beider Vagi nicht auf. Die Erregung des Atemzentrums ist autochthon (automatisch). Der Reiz, welcher auf das Atemzentrum wirkt, ist der vom Blute ausgehende Reiz, der Blutreiz, welcher konstant ist. Frage ist nur, wie der konstante Blutreiz einen nicht konstanten, rhythmischen Effekt hervorbringt.

Die Versuche haben ergeben, dass wie im Herzen die refraktäre Periode seiner Elemente die Ursache des Rhythmus ist, so ist auch die refraktäre Periode des Atemzentrums die Ursache des Rhythmus der Atembewegungen. Wenn man nämlich am Hunde durch gleichzeitige Durchschneidung der oberen Bahnen und der Vagi die Atmung verlangsamt und das zentrale Ende des einen Vagus reizt, so beobachtet man, dass die Reizung im Beginne der Exspiration keinen oder nur einen sehr schwachen Erfolg hat. Je mehr aber die Exspiration fortschreitet, um so leichter ist die Inspiration auszulösen. Es besteht also im Beginne der Exspiration ein absolutes Refraktärstadium, welches allmählich relativ wird. Dasselbe beobachtet man bei Reizung des zentralen Vagusstumpfes während der Inspiration. Die rhythmische Tätigkeit des Atemzentrums erklärt sich also aus der Fähigkeit desselben die gleichen und konstanten Reize periodenweise einzulassen und periodenweise auszuschliessen.

Discussion:

v. Tschermak (Wien) weist darauf hin, dass nicht *jede* Rhythmik auf Wirkung der refraktären Phase bezogen werden kann und bemerkt, dass nach seinen Untersuchungen am embryonalen Fischherzen die Refraktärphase eine besonders lange Dauer besitzt, so dass die spontane Schlagfolge durch künstliche Reize zunächst nicht störbar ist und die nächste spontane Systole gleich nach Schluss der Refraktärphase eintritt.

Wedensky (St. Petersburg). Man muss die refraktäre Phase im Sinne von Helmholtz und anderseits im Sinne von Marey und des Vortragenden unterscheiden. Im letzteren Falle könnte die Hemmung eine Rolle spielen. Damit müssen wir bei der Beurteilung der entsprechenden Erscheinungen rechnen.

Loewy (Berlin) fragt wie die Verhältnisse sich in Fällen mit *aktiver* Exspiration verhalten?

Nicolaïdes (Athen). Ohne refraktäre Periode ist keine Hemmung denkbar. Was die refraktäre Periode anbelangt, welche Verworn an den Nervenzentren des Strychninfrosches beobachtet hat, bin ich mit Herrn Wedensky vollständig einverstanden, dass sie mit der refraktären Periode des Herzmuskels und den rhythmisch tätigen Nervenzentren nicht gleich zu stellen ist.

Rapport:

v. Tschermak (Wien). *Tonische und trophische Innervation.* Ref. bespricht zunächst die Entwickelung des Begriffes der trophischen Innervation, wie er insbesondere von Seite der Kliniker vertreten wird. Er gelangt auf Grund der Prüfung der klinischen wie der experimentellen Daten zu dem Schlusse, dass eine relativ selbständige trophische Nebenbedeutung oder Teilfunktion von Muskel- und Drüsennerven neben ihrer motorischen und sekretorischen Hauptfunktion nicht zu bezweifeln ist. Die Existenz «rein trophischer» zentrifugaler Nerven sei zwar nicht als erwiesen anzusehen doch nicht prinzipiell zu leugnen — zumal bei der Geltung des Begriffes von motorischer und sekretorischer Funktion auch für nicht muskuläre und nicht glanduläre Organe und

bei der Auffassung jedes Innervationsverhältnisses als einer Stoffwechselbeziehung. Speciell entwickelt wurde in letzter Zeit der Begriff der tonischen Innervation u. zw. im Anschlusse an den vom Ref. gezogenen Vergleich mit dem Dauereinfluss äusserer Reize, an welche sich die betroffene lebendige Substanz in der Weise adaptiert, dass der «Reiz» eine geänderte Stoffwechsellage, einen neuen Zustand herbeiführt und erhält (E. Hering), somit «tonisch» wirksam wird und wirksam bleibt. Ref. verweist auf seine bezüglichen Studien am Lymphherzen der Batrachier, dessen Rhythmik zwar peripher begründet ist, aber durch einen Dauereinfluss des Rückenmarks absolut oder relativ bedingt erscheint, ferner auf seine Versuche über die Wechselwirkung und das Vikariieren der beiden Herzhemmungsnerven sowie auf seine Beobachtungen über die bioelektrischen Ausserungen des nervösen Tonus. Im gleichen Sinne verwerterte er vergleichende Beobachtungen an der nervenhaltigen und an der entnervten Magenmuskulatur des Frosches (Kautzsch), sowie die aufsehenerregenden Feststellungen Carlsons am Herzen des Molluskenkrebses, welches ähnlich wie dies Ref. im Anschlusse an W. His d. J. am embryonalen Fischherzen konstatierte, zwar an und für sich zur rhythmischen Automatie und zur Erregungsleitung befähigt zu sein scheint, unter normalen Bedingungen jedoch diese Eigenschaften nur im Neurotonus erkennen lässt.

Discussion:

Wedensky (St. Petersburg). Neuere Untersuchungen gaben viele Beispiele dafür, dass die gegenseitige trophische Beeinflussung der Organe auf dem chemischen Wege durch Zirkulation stattfindet. Diese Bemerkung will nur einen weiteren Hinweis für die Schlussfolgerungen des Vortragenden hinfügen.

v. Tschermak (Wien) betont die Notwendigkeit einer vollen Bewertung des innersekretorischen Wechselverkehrs der Organe neben dem nervösen.

SÉANCE IV

Mercredi le 1er Septembre 1909, a. m.

Présidents: Zwaardemaker, Wedensky.

Rapport:

Wedensky (St-Pétersbourg): *Sur les relations entre les actions excitatrices et inhibitoires.*

Discussion:

Nicolaïdes (Athen). Was das sogenannte Wedenskysche Phänomen anbelangt, so möchte ich bemerken, dass wenn man durch indirekte Reizung einen maximalen Tetanus hervorruft und während desselben einen zweiten schwachen Reiz durch den Nerv dem Muskel zuführt, die Kurve gleich herabsinkt. Wenn aber der Reiz stark ist, so bleibt die Kurve auf der Höhe stehen. Was die an strychninisierten

Fischen gemachten Beobachtungen von Wedensky anbelangt, so lassen sie keine sichere Schlüsse ziehen, weil sie an nicht normalen Tieren gemacht sind. An solchen Tieren ist die Erregbarkeit der Nervenzentren stark verändert.

Communications:

Anderson (Galway). *Some points of interest bearing on suggestion and nerve reflex.*

Nicolaïdes (Athen). *Die Hemmungen.*

Discussion:

Szilárd (Pécs). Jeder Hemmung in einer Richtung entspricht Reizung in anderer Richtung, abgesehen von den Fällen allgemeiner Lähmung, z. B. Narkose. Es dürften auch bei dem Reizen der Lobi optici und konsekutiver Atmungslähmung Reizerscheinungen in anderen Muskelgruppen eingetreten sein. Es wäre daher wichtig zu wissen, wie sich im beschriebenem Falle das Herz und andere Muskeln verhalten haben.

Nicolaides (Athen). Da die Hemmung der Atmung gleich nach der Reizung]der Lobi optici stattfindet, so muss die Ursache derselben einem Hemmungszentrum zugeschrieben werden, welches in demselben liegt. Während der Sistierung der Atmung finden keine Bewegungen des Tieres statt.

Wedensky (St. Petersburg). Die mechanische Reizung der Lobi optici ist ein sehr bedenkliches Eingreifen in die funktionelle Tätigkeit der Nervenzentren. Um die Unhaltbarkeit der Verwornschen Anschauung über Hemmung als Folge der Erschöpfung der Sauerstoffsreserve zu beweisen, ist es schon vollkommen genügend einen Frosch in Wasser einzutauchen oder sein Maul mit einer Stecknadel zur Korkplatte zu befestigen: die Atembewegungen hören sogleich auf, kehren aber sogleich mit dem Befreien des Tieres wieder.

Communications:

Snegireff (St. Péterbourg). *Zur Frage über die Specialisierung der bedingten Tonreflexe.*

Lobo (Rio de Janeiro). *Hypothèse pour expliquer le fonctionnement des éléments nerveux.*

SÉANCE V

Mercredi le 1er Septembre 1909, p. m.

Président: Nicolaïdes.

Communications:

London (St. Petersburg). *Die Konstanten der Verdauung und Resorption nach den Daten der Polyfistelmethode.* Der Vortragende wirft eine gedrängte Uebersicht auf die mittels seiner Polyfistelmethode von ihm und seinen Mitarbeitern bisher gewonnenen

Resultate, insofern diese auf die Feststellung der konstanten Verdauungs- und Resorptionsgesetze in vivo unter normalen Verhältnissen Bezug haben.

Es wurden bis jetzt Regelmässigkeiten aufgefunden, welche betreffen :

1. Die allgemeinen Leistungen einzelner Abschnitte des Verdauungstraktus ;

2. den Umfang des Eiweissabbaues im Magen ;

3. die Verhältnisse zwischen der Nahrungsmenge, Verdauungssäfte- N, Verdauungsdauer und Resorptionsgrösse.

Die mathematischen Formeln, welche die unter 3 und 4 angegebenen Gesetze ausdrücken, verdankt man den kürzlich erschienenen ausserordentlich scharfsinnigen Berechnungen von Svante Arrhenius.

Eijkmann (Scheweningen) *Neue Anwendung der Stereoskopie.*

Eijkmann (Scheweningen). *Bewegungs röntgenographie mittels des einzelnen Schlages.* Vor acht Jahren hat Redner schon eine Aufnahmenserie gemacht von den Halsbewegungen beim Schlingen. Von dieser Bewegung, welche sich innerhalb einer Sekunde abspielt, machte er neun aufeinanderfolgende Aufnahmen. Das geschah zu einer Zeit, als für eine gewöhnliche Aufnahme noch zehn Sekunden nötig waren. Die Aufgabe stellte sich daher genau so schwer, als wenn man in der Kindheit der gewöhnlichen Photographie (d. h. noch vor der Erfindung der hochempfindlichen Platten) eine Bewegungsaufnahme mit gewöhnlichem Lichte hätte machen wollen. Nur durch besondere Kniffe war die Aufgabe zu lösen, nämlich dadurch, dass man die Serie künstlich zusammenstellte und weiter, dass man die Röhrenstrahlung automatisch auslösbar machte durch die Bewegung des Kohlkopfes selbst, durch Vermittlung eines bekannten physiologischen Apparates (Rousselotscher Hebel), wodurch das Leuchten der Röntgenröhre jedesmal genau in derselben Phase erfolgen konnte. Durch 130-malige Wiederholung der blitzartigen Aufleuchtung bekam man ein ziemlich deutliches Bild auf der Platte. Die Dauer dieses einzelnen Schlages betrug ungefähr 1/10000 Sek., also kurz genug, um bei dieser Bewegung als wirklich momentan gelten zu können. Neue physiologische Tatsachen, wie die Rolle des Kehldeckels sind dadurch zu Tage gefördert worden. Es lag nahe die Methode zu verbessern : einerseits die photographischen Platten empfindlicher, anderseits die Röntgenapparate kräftiger zu machen. Als Resultat zeigt Redner seine X-opale Platten, welche auf Milchglas gegossen sind und das Bild viel deutlicher zeigen und einigemale empfindlicher sind als die gewöhnlichen Platten. Weiter ist aus der Zusammenwirkung mit Herrn Ingen. Friedrich Dessauer (Aschhaffenburg) ein Apparat für den einzelnen Schlag hervorgegangen, der auch für die Physiologie in Zukunft viel verspricht. Wie gezeigt wird, bekommt man in ungefähr 1/100 Teil einer Sekunde mittelst Verstärkungsschirme eine sehr gute Herzaufnahme, was die kurze Zeitdauer betreffend der gewöhnlichen Photographie ziemlich ebenbürtig ist. Redner will jetzt die Sache praktisch weiter führen, und eine Aufnahmserie des Herzens machen, er will dann einen Sphygmographen anwenden, welcher vom Pulse bewegt, automatisch die Aufleuchtung der Röhre auslöst.

SÉANCE VI

Jeudi le 2 Septembre 1909, a. m.

Président: Ellinger.

Communication:

Tschirjew (Kiew). *Über das anatomische Substrat der Seele resp. des Bewusstseins* (lu par M. Leontovich). Von vielen Physiologen war die Behauptung ausgesprochen, dass die Frontalteile des Gehirns ein Hauptsitz des geistigen Lebens des Tieres, ein Zentrum des Bewusstseins seien. Obgleich diese Annahme auf Grund von vielen Tatsachen sehr wahrscheinlich ist, zeigten doch die direkten Versuche vielmals, dass diesen Teilen der Hirnrinde keine so wichtige Rolle zukommt. Pathologisch-anatomische Befunde bei Kranken mit Bewusstseinstörungen haben auf den Verfasser den Eindruck gemacht, als ob der Verletzung der tieferen Frontallappenteilen die grösste Rolle dabei zukäme und als ob ältere, von vielen berühmten Forschern verteidigte Ansichten, dass das «Hauptzentrum» des Seelenlebens dort zu suchen ist, wo die gepaarten Hirnteile sich zusammen verbinden und zu unpaarigen Gehirnorganen sich vereinigen, richtig wäre.

Der Verfasser hat deshalb einige Tiere — Kaninchen und Hunde — in der Weise operiert, dass er mit der Bernardscheu Piqûre-Nadel oder mit seinem besonderen Instrument in der Gegend des Sulcus cruciatus einen Stich senkrecht durch das ganze Gehirn bis zur Hypophyse machte und das Tier dann zum möglichst gesunden Zustande brachte. Um sich zu überzeugen, dass die Resultate der Operation nicht von Rindenverletzungen stammen, wurde in einem Falle die Operation gekreuzt, d. h. in der Weise gemacht, dass die Rinde links und die unpaarigen unteren Hirnteile rechts durchgestochen wurden. In dieser Weise wurden drei Tiere operiert und drei Monate am Leben gelassen. Alle zeigten dasselbe charakteristische Aussehen. Beim ungekreuzten linken Stiche, war das Tier nach zwei Tagen ganz ruhig, es hat zu essen angefangen, zeigte linde manègeartige Bewegungen und Gefühlstörungen Nach einigen Tagen waren die letzteren Bewegungen verschwunden, nur die Lähmung des rechten Gesichtssinnes, des rechten Gehörsinnes und Hautsinnes in den beiden rechten Pfoten war noch vorhandeu. Sehr wahrscheinlich war auch das rechtsseitige Riechvermögen gelähmt. Bei gekreuztem Stiche traten dieselben Lähmungen auf der linken Seite auf, obgleich die Rindenverletzung auch linksseitig war.

Nach drei Monaten wurden die Tiere getötet, das Gehirn wurde in Formalin gehärtet und in grobe zirka 3 mm dicke Serienschnitte zerschnitten. Einige Photographien von solchen Schnitten liegen zur Ansicht vor. Es war zu konstatieren, dass, obgleich das Tier den Eindruck machte, als ob es keine Gesichts-, Gehör-, Geruch- und Hautsinn hätte, das Gehirn sehr kleine Verletzungen zeigte.

Aus verschiedenen Gründen (die im Original zu suchen sind) hält H. S. Tchirjew diese Sinnesstörungen für psychische Sinnesstörungen und nach Durchmusterung der Hirnschnitte hält er den Fornix für ein Zentrum des Bewusstseins und meint, dass dieser Gehirnteil leider sehr wenig physiologisch und histologisch untersucht ist.

Rapport:

TSCHIRJEW (Kiew). *Elektrische Erscheinungen am Muskel und Nervengewebe.*

Discussion:

V. TSCHERMAK (Wien) hebt gegenüber der These Tschirjews, dass unverletzte Muskeln keine Aktionsströme geben, die Ableitbarkeit von Aktionsströmen der Skelettmuskeln wie des Herzens vom völlig unverletzten Tierkörper hervor.

Communication:

EDRIDGE-GREEN (London). *After-images and colour-contrasts in the normal sighted and colour-blind.* A ray of light impinging on the retina liberates the visual purple from the rods and a photograph is formed. The rods are concerned only with the formation and distribution of the visual purple, noth wit the conveyance of light impulses to the brain. The decomposition of the visual purple by light stimulates chemically the ends of the cones (very probably through the electricity which is produced), and a visual impulse is set up which is conveyed through the optic nerve fibres to the brain. If it were possible, in a case in which the spectrum appeared of similar length and brightness to both, for a normalsighted person and a colour-blind one to exchange eyes, the normal-sighted would still see colours properly and the colour-blind would still be colour-blind. There are cases in which the visual purple is differently constituted and is not sensitive to certain rays at one or both ends of the spectrum. The character of the impulse set up differs according to the wave-length of the light causing it. Therefore in the impulse itself we have the physiological basis of the sensation of light, and in the quality of the impulse the physiological basis of the sensation of colour. The impulse being conveyed along the optic nerve to the brain, stimulates the visual centre, causing a sensation of light, and then passing on to the colour-perceiving centre, causes a sensation of colour. But though the impulses vary in character according to the wave-length of the light causing them, the colour-perceiving centre is not able to discriminate between the character of adjacent impulses, the nerve cells not being sufficiently developed for the purpose. At most, seven distinct colours are seen, whilst others see in proportion to the development of their colour-perceiving centres, only six, five, four, three, two or one. This causes colour-blindness, the person seeing only two or three colours instead of the normal six, putting colours together as alike, which are seen by the normal-sighted to be different. In the degree of colour-blindness just preceding total, only the colours at the extremes of the spectrum are recognized as different, the remainder of the spectrum appearing grey.

Discussion:

v. Tschermak (Wien) bemerkt, dass er stets mit der Möglichkeit des Vorkommens von Sehpurpur auch in den Zapfen gerechnet hat. Es würde dies in Analogie stehen mit den Feststellungen von T. Hess und Garten, dass zwischen fovealem und extrafovealem Sehen nur quantitave, nicht qualitative (J. v. Kries, Nagel) Differenzen bestehen. Bezüglich der Farbenblindheit sind die der Heringschen Theorie entsprechenden Anomalien des nervösen Apparates und die Anomalien der photochemischen Reizvermittler oder Sehstoffe zu unterscheiden.

Edridge-Green (London) was very interested in the remarks of Prof. Tschermak, as the facts were consistent with the theory he had given in his paper. The varieties of colourblindness could not be explained on the old theories, as it was easy to show that no reduction theory was sufficient. In normal vision yellow could not be a compound of red and green, as yellow light did not fatigue the eye for either red or green.

Communications:

v. Veress (Kolozsvár). *Über einige Beobachtungen am Herzen von Scyllium und Thalassochelys* (lu par M. de Reinbold, (Kolozsvár.)

Lichtenberg (Strassburg). *Beitrag zur Physiologie der Bewegungen der Harnblase* M. H.! Am II. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie habe ich Röntgenbilder vorgeführt, welche den Vorgang der Miktion vergegenwärtigen. Ich habe diese Bilder mitgebracht, und werde sie gerne den Herren, die sie noch nicht gesehen haben, nach dem Vortrag demonstrieren.

Ich habe es schon in Berlin erwähnt, dass man von der röntgenoskopischen Untersuchung der mit Kollargol gefüllten Blase weitere Aufschlüsse über die Bewegungen, über die Funktion der Harnblase erwarten kann. Füllt man die Blase eines Menschen mit einer 3—5% Kollargollösung und stellt ihn vor den Durchleuchtungsschirm, so kann man, indem man ihn während der Durchleuchtung urinieren lässt, die Funktion der Blase beobachten. Man sieht wie sich die Blase kontrahiert, ob sie sich schnell, oder langsam, ob sie sich kontinuierlich oder in mehreren Kontraktionsphasen, ob sie sich ganz oder nur unvollkommen entleert. Man sieht genau die Menge und Lage des Residualharnes. Diese Untersuchungen, die ich mit Dietlen (Strassburg) gemeinsam ausführte, versprechen uns brauchbare Aufschlüsse über die pathologische Blasenfunktion zu liefern. Ich habe einige Protokolle mitgebracht und lasse sie zirkulieren. Man kann auch aus diesen Pauszeichnungen ungefähr beurteilen, um welche Veränderungen der Form es sich handelt; die Veränderungen der Funktion sieht man mit imponierender Klarheit am Röntgenschirm. Ich empfehle das einfache Vorgehen zur Nachprüfung, und werde selbst über meine Erfahrungen damit bei den verschiedensten Zuständen der Harnblase in Schrift berichten.

Ellinger (Königsberg i. Pr.) spricht im Namen der Sektion dem Vorsitzenden v. Udránszky seinen besten Dank für die ausserordentliche Umsicht und Zuvorkommenheit aus, mit welcher er die Sitzungen der Sektion leitete.

Prof. v. Udránszky verabschiedet sich als geschäftsführender Vorsitzender, am Schlusse der Tagesordnung in einigen warmen Worten von den Mitgliedern der Sektion.

XVIe CONGRÈS INTERNATIONAL DE MÉDECINE
(BUDAPEST: AOÛT—SEPTEMBRE 1909)

SECTION II:

PHYSIOLOGIE

RAPPORTS OFFICIELS

Ruhende tierische Zelle und Gewebe ein verwickeltes System koexistierender Phasen.

Von H. ZWAARDEMAKER und M. C. DEKHUYZEN. (Utrecht.)

I. DER PHASENBEGRIFF.

Wenn man eine Phase definiert als eine Menge Substanz, die in allen ihren Teilen homogen, d. h. mit den gleichen physikalischen und chemischen Eigenschaften ausgestattet ist, erscheint es ohne weiteres klar, dass eine tierische Zelle, irgend ein Stück der Interzellularsubstanz, sogar ein Gewebe in einem gegebenen Augenblicke vom physikalisch-chemischen Standpunkt als ein Komplex solcher Phasen betrachtet werden darf.

Hiermit wäre jedoch wenig gewonnen, wenn diese Erkenntnis bloss formeller Natur wäre und wenn sich nichts weiteres über den Zustand aussagen liesse. Sie bekommt aber eine, wie uns scheint, nicht geringe Bedeutung, wenn in den konkreten Systemen des tierischen Körpers bei vollständiger und möglichst andauernder Ruhe viele Eigenschaften eines physikalisch-chemischen Gleichgewichts gefunden werden. Denn, wenn diesen Systemen wirklich der Charakter eines heterogenen Gleichgewichts zukommt, werden die mannigfachen Beziehungen, welche die Phasenlehre ans Licht gezogen hat, auf sie anwendbar. Dann führt die zu Recht gezogene Generalisierung zu einer willkommenen Erweiterung unserer physiologischen Kenntniss. Im Voraus sollen jedoch ein Paar Einwände beseitigt werden.

Es ist wiederholt behauptet worden, dass bei Gegenwart kolloidaler Substanzen die Phasenlehre nie strenge gültig sein kann. Es muss denn auch zugegeben werden, dass die kolloidale Hysteresis eine nicht geringe Schwierigkeit schafft. Die Vorgeschichte des Systems spielt sehr lange in die Gegenwart hinein und erst ganz allmählich wird sie unmerklich. Endlich ist jedoch dieser Zeitpunkt erreicht und von ihm an hat man nicht mehr mit der Vorgeschichte zu rechnen. Vielleicht auch, dass die Hysteresis hauptsächlich auf Oberflächenwirkungen zurückzuführen ist. Die Herstellung der statischen Oberflächendichte beansprucht Zeit (H. MINKOWSKY, Enc. d. math. Wiss. V. S. 611). Für diesen Fall konnte die Theorie, welche J. W. GIBBS ganz allgemein für alle denkbaren Umstände entwickelt hat, Auskunft geben (über gewisse Einschränkungen siehe S. 297 der OSTWALDschen Übersetzung). Immerhin bleibt die feine Verteilung der Substanz bis zu mikroskopischen Dimensionen eine Komplikation (BAKHUIS ROOZEBOOM Die heterogenen Gleichgewichte. I. S. 14), die jedoch kein unübersteigliches Hindernis zu bilden braucht, wie die glänzende Behandlung der Stabilitätsbedingungen biphasischer Solen von BREDIG, BILLITZER u. A. zeigt (vergleiche SVEDBERG, Studien zur Lehre v. d. kolloidalen Stabilitätsbedingungen. Upsala. November 1908.)

In zweiter Reihe könnte man behaupten, dass ein vollständiges Gleichgewicht von vornherein ausgeschlossen sei, wegen des kontinuierlichen Wärmestroms. Sogar in tiefster Nacht, bei völliger Stille, bei gänzlicher Einhüllung in schlecht leitendes Decken kann keinen Augenblick von einem vollständigen Gleichgewicht die Rede sein. Nicht nur physikalisch, sondern auch physiologisch nimmt die Wärme eine Sonderstellung ein. Beim poikilothermen Tiere wird dies nicht anders sein, im Grunde weil das Leben nie ohne eine gewisse Dissipation der Energie vor sich gehen kann.

Während tiefer und ungestörter Ruhe darf man aber einen stationären Zustand annehmen (stationärer Zustand im Sinne eines Energiewechsels mit konstanter Geschwindigkeit) und nicht unmöglich erscheint es, von einem fortwährend bestehenden, gleichbleibenden Zustande zu abstrahieren. Um so eher wird dies gelingen, als man, wie Einer von uns in einem besonderen Aufsatze gezeigt hat, auch von regelmässig zurückkehrenden periodischen Erscheinungen absehen darf. Die Ab-

straktion wird um so leichter gelingen, je mehr sich der Zustand bereits in concreto einem Gleichgewichte nähert, was der Fall ist, wenn die Gleichgewichtsbedingungen (Druck, Temperatur, thermodynamisches Potential überall gleich) annähernd erfüllt sind.

Täglich einmal erreicht der Organismus im tiefsten Schlaf einen Zustand vollständiger Ruhe und damit die grösste Annäherung an das Phasengleichgewicht Die Vorbereitung zur Ausgleichung des Drucks wird während des Einschlafens vollzogen, indem der Mensch, wie die meisten Säugetiere, in liegender Stellung eine unbewegliche Haltung einnimmt, die Vorbereitung zur Ausgleichung der Körpertemperatur wird vor dem Schlafengehen vorgenommen, indem man absichtlich eine geschützte Lage aufsucht und das Tier eine solche Haltung einzunehmen bestrebt ist, dass der Wärmeverlust ein möglichst geringer sei.

Die äusseren Bedingungen können jedoch zur Ausgleichung des thermodynamischen Potentials nichts beitragen: es bedarf hierzu vielfacher osmotischer und chemischer Auswechselungen, die bei gegenseitiger Berührung der Gewebe durch einfache Diffusion, auf grössere Entfernungen durch Vermittelung des Kreislaufs zustande gebracht werden müssen. Dazu ist eine gewisse Zeit erforderlich und so wird es begreiflich, dass die grösste Tiefe des Schlafes nicht gleich erreicht werden kann. Sehr förderlich ist das Abhalten von Reizen, weil hierdurch der Stoffwechsel bedeutend eingeschränkt und gleichmässig gestaltet wird. In diesem Gedankengang würden neben bequemer Lagerung, neben Schutz gegen Wärme und Kälte, eine Abhaltung von Reizen die notwendige Vorbedingung sein für das Zustandekommen des thermodynamischen Gleichgewichts, das sich mit dem Begriff des physiologischen Schlafs deckt.

II. DIE EIGENSCHAFTEN EINES SYSTEMS KOEXISTIERENDER PHASEN IM HETEROGENEN GLEICHGEWICHT, WELCHE IN EINER RUHENDEN TIERISCHEN ZELLE, BEZIEHURGSWEISE IN EINEM RUHENDEN GEWEBE GEFUNDEN WERDEN KÖNNEN.

a) *Die Unabhängigkeit des Gleichgewichts von der Menge der Phase. (Menge im Sinne der Quantität jeder einzelnen Phase, nicht im Sinne der Anzahl der Phasen.)*

Die gleichartigen Zellen eines tierischen Organismus sehen einander sehr ähnlich, und hieran wird sogar durch sehr starke Variation in der Menge der das System zusammensetzenden Phasen nichts geändert. Bloss die Zufuhr oder die Wegnahme einer gewissen Menge einer *Komponente* stört das Gleichgewicht durch Änderung ihres thermodynamischen Potentials in sämtlichen Phasen.

Reservematerial kann in sehr verschiedenen Mengen angehäuft sein, ohne dass das typische Aussehen und die Funktionsfähigkeit gestört wird. Die Fettzellen des Unterhautbindegewebes, der Nierengrube, des Knochenmarks können ungemein verschiedene Mengen Fett enthalten, ohne dass eine prinzipielle Änderung wahrnehmbar wird. In den Leberzellen können ausserordentlich verschiedene Mengen Glykogen, resp. Fett aufgespeichert sein, ohne dass die Existenz und die spezifische Funktion der Zelle modifiziert ist. Die Muskelzellen niederer Wirbeltiere und einiger Wirbellosen bieten noch weit grössere Differenzen dar. Diese Beispiele würden mit manchen anderen vervollständigt werden können; die jetzt genannten mögen genügen um zu zeigen, wie ein Gleichgewicht des nämlichen Charakters vorkommt in Zellen, die in sehr auseinandergehenden Graden mit bestimmten Phasen beschickt sind.

Die Unabhängigkeit des Gleichgewichtes von der Menge der Phasen ist verkörpert in den wechselnden Quantitäten Grundsubstanz, die im Knorpelgewebe, Knochengewebe, fibrillärem Bindegewebe an verschiedenen Stellen eines nämlichen Gewebes vorgefunden werden, während physikalische Eigenschaften, chemische Zusammensetzung und die drei bereits wiederholt genannten Zustandsgrössen die gleichen sind.

b) *Die Allseitigkeit des Gleichgewichtes zwischen den Phasen.*

«Es ist hiermit gemeint, dass in einem Phasensystem Gleichgewicht bestehen muss zwischen allen Phasen, also auch zwischen denjenigen, die nicht unmittelbar miteinander in Berührung stehen.» Dass dieser Satz auch für die ruhende lebende Zelle zutrifft, kann gefolgert werden aus dem Resultat der experimentellen Entfernung einer der wichtigsten Phasengruppen, des Kerns. Gelingt eine solche Operation an Pflanzenzellen (Spirogyra) oder den Zellen niederer Tiere (Thalassicola), so lebt die Zelle ohne Kern noch ziemlich lange fort. Dauernd existieren kann sie selbstverständlich nicht, aber dies hängt nicht mit dem Gleichgewicht zusammen, das anfänglich wenigstens allem Anschein nach ungestört bleibt.*

Die Allseitigkeit des Gleichgewichtes zwischen den Phasen äussert sich ferner in den Heilungen per primam intentionem und namentlich in den Transplantationen.

Bei ersteren wird ein mikroskopischer «Streifen» mitten aus dem System entfernt, vorauf sich die beiden restierenden Hälften ohne irgend eine weitere Störung aneinander schliessen. Bei letzteren wird eine Phasengruppe ausgeschnitten und nach einer weit entfernten Stelle des Systems übergebracht, ohne dass dem Leben des transplantierten Stückes auch nur im geringsten geschadet wird. Offenbar sind sowohl im ersteren als im letzteren Falle die miteinander in Berührung gebrachten Teilstücke des Systems von vornherein im Gleichgewicht, so dass ihre Zusammenfügung zu keinen Reaktionen Veranlassung gibt. Es scheint uns, dass unsere Auffassung den reaktionslosen Verlauf dieser Prozesse besser, als irgend eine andere Theorie erklärt.

* Die Stoffwechselbeziehungen zwischen Kern und Protoplasma findet man ausführlich geschildert bei M. Verworn, Die physiologische Bedeutung des Zellkerns (Pflügers Arch. Bd. 51. S. 92) wo auch die Gründe angegeben sind, weshalb auf die Dauer kernlose Teilstücke und protoplasmalose Kerne beide absterben. Diese eindeutig bestimmten Stoffwechselprozesse gehören zu den stationären Vorgängen und keineswegs zum Gleichgewicht, dessen Verschiebungen das Charakteristische haben, umgekehrt geleitet werden zu können, was summarisch betrachtet mit den echten Stoffwechselprozessen niemals der Fall ist.

c) Die Allseitigkeit der Gleichgewichtsstörungen.

Wenn auch bei Bakhuis Roozeboom nicht absichtlich erwähnt, weil er nur die Gleichgewichte, nicht die Störungen behandelt, liegt hier offenbar das Gegenstück des unmittelbar Vorhergehenden vor. Änderungen in einer der Phasen haben im allgemeinen Änderungen in allen übrigen zur Folge. Namentlich in der Pathologie begegnet man oft einer leichten, die Existenz des Ganzen nicht in Gefahr bringenden Störung, zunächst einer der Phasen. Man sieht dann immer nach kurzer Zeit alle übrigen Phasen ohne Unterschied in Mitleidenschaft gezogen. Sehr deutlich spürt man letzteres am Kernsystem, das in allen Fällen, wo nicht bloss eine Verkleinerung oder Vergrösserung einer Phase, sondern eine wirkliche Änderung der Zusammensetzung vorliegt, ziemlich rasch einer Variation der Phasenzahl, einer Volumänderung, ja sogar einer Zerspaltung unterworfen ist. Eine der auffallendsten Beispiele dieser Art ist die Modifikation des Kerns der Nervenzellen, wenn in grosser Distanz von denselben im Achsenzylinderfortsatz eine Degeneration vor sich geht. Aber auch im normalen Leben sind Störungen des Gleichgewichtes in einer der Phasen mit darauffolgender Störung in allen übrigen sehr gewöhnlich. Jede Karyomitose gibt davon Zeugniss, denn nicht nur in der chromatischen Substanz und in den Zentrosomenstrukturen vollzieht sich die Umbildung, sondern auch die Kernmembran schwindet, nachdem schon vorher die Mengenverhältnisse zwischen Kern und Zelleib einen sehr bedeutenden Wechsel gezeigt haben. Sogar vom Anfang an ist die Karyomitose ein die ganze Zelle durchgreifender Prozess, wie auch die Spaltung der Chromatinfäden, resp. Körnerreihen, auf einmal in ihrer ganzen Länge zu Doppelfäden, resp. Doppelreihen, gewöhnlich im Asterstadium, sowie das gleichmässige Schwinden aller Netzknoten bei der Vorbereitung des Spiremas, zeigt. Es handelt sich hierbei um eine allgemeine, überall vorhandene Umbildung und keineswegs um eine umschriebene, von einem gewissen Punkt ausgehende und dann langsam fortschreitende Modifikation. Von diesem Standpunkt hat das gelegentlich gesetzmässige Erscheinen und Verschwinden, vielleicht nur scheinbar, der Zentriolen und das vielfache Auflösen und Wiedererscheinen des Nucleolus nichts Verwunderliches.

Die Allseitigkeit der Gleichgewichtsstörungen macht sich fast in allen Entzündungen geltend, denn nie sind die Zellen oder die Grundsubstanz für sich allein Sitz der Veränderung.

d) *Allseitigkeit der Gleichgewichtsverschiebungen.*

Wenn ein neuer Gleichgewichtszustand eingeleitet wird, geschieht es im allgemeinen von der äusseren Begrenzung aus. Dennoch macht sich die Verschiebung des Gleichgewichtes in allen Phasen fühlbar. Eine vitale Färbung z. B. färbt nicht die Zelle in der Weise, dass erst die peripherischen Schichten und später die tieferen Teile die Färbung annehmen, sondern von der leichtesten Nuancierung an färbt sich die Zelle von vornherein in toto. Dabei können bestimmte Phasen (Granula) eine tiefere Färbung annehmen, die unverändert fortbesteht, wenn zuletzt anscheinend ein neuer Gleichgewichtszustand erreicht worden ist. Offenbar gehorcht die Erscheinung einfach dem Verteilungsgesetz, nach welchem die neuhinzukommenden Substanzen nach den Löslichkeitsbeziehungen über die Phasen verteilt werden.

Die Allseitigkeit einer Gleichgewichtsverschiebung dokumentiert sich deutlich am Knorpel (hyaliner Korpel, faserige und elastische Knorpel), die nicht nur Unterschiede der Grundsubstanz, sondern auch der Zellen darbieten, am Knochen (Kallus, Ausbildung neuer Architekturen, Wachstum), an welchen sowohl Zellen als Grundsubstanz beteiligt sind, usw.

e) *Die Herrschaft des Verteilungsgesetzes auch dann, wenn die Verteilung der hinzugekommenen Komponenten über die verschiedenen Phasen ausserhalb und innerhalb der Zelle nicht unter dem Mikroskop verfolgt werden kann.*

Die Tatsachen, auf welche Overton und H. Meyer ihre Theorie der Narkose gestützt haben, können herangezogen werden. In noch höherem Grade die schönen quantitativen Versuche W. Straubs über die Veratrinintoxikation des Aplysienherzens. Auch einige vor kurzem im hiesigen physiologischen Institut von Nierstrasz vorgenommenen quantitativen

Bestimmungen über die Wirkung eines chemisch ungemein scharf nachweisbaren indischen Pflanzengiftes, des Rauwolfins. In diesen und in vielen anderen Fällen der neueren Literatur ist es möglich, die toxischen Substanzen durch reichliche Abspülung mit einem geeigneten Lösungsmittel wieder zu entfernen.

Die Herrschaft des Verteilungsgesetzes zeigt sich in manchen Absetzungen von Kalk, Harnsäure, Amyloid, die namentlich in den Grundsubstanzen stattfindet, während die Bildung dieser Stoffe doch in hohem Grade dem Einfluss des Zellstoffwechsels unterworfen ist.

Eine, wie uns scheint, wichtige Konsequenz dieser Auffassung ist die Kontinuität der Zelle und der Grundsubstanz. Eine Beeinflussung der ersteren durch letztere und umgekehrt, wovon das normale Wachstum und die Pathologie zahlreiche Beispiele aufweisen, ist dadurch sogleich erklärt und der Begriff einer lebendigen Grundsubstanz, der sonst einige Schwierigkeiten macht, erscheint von dem neuen Standpunkte scharf beleuchtet. Das Wachstum durch Intussusception erweist sich als die allmähliche Vergrösserung einer Phase oder einer gesonderten, dem Ganzen untergeordneten Phasengruppe. Die Knorpelzelle muss sämtliche Komponenten der Grundsubstanz enthalten. Wenn die in ihrem Protoplasma fortwährend die spezifischen chemischen Bestandteile der Interzellularsubstanz zerstören würde, so müsste die Knorpelgrundsubstanz verschwinden.

III. BEISPIEL EINER ANWENDUNG. EINIGES ÜBER DAS EI DES HUHNS.

A) Mehrere Gründe haben uns bestimmt die Hühnereier als Beispiel zu wählen, wo es galt, die Gleichgewichts- und Phasenlehre auf histologisches Material anzuwenden.

1. Untersucht man den Dotter mikroskopisch, so erkennt man sofort, dass hier mindestens zwei flüssige PHASEN vorliegen: zwei Flüssigkeiten, welche sich nicht mischen, welche aber leicht in einander Tropfen bilden, m. a. W. sich leicht gegenseitig emulgieren.

2. In erster Annäherung scheint uns die Annahme berechtigt, dass an längst abgelegten Eiern ein Zustand eingetreten

ist, welcher dem Gleichgewicht zwischen den Phasenkomplexen sehr nahe kommt.*

3. Der Eidotter bietet die Gelegenheit, den Inhalt einer Zelle — oder, wenn man es ganz genau nehmen will, den Inhalt einer früheren Zelle, da vielfach schon eine nicht unbeträchtliche Zahl von embryonalen Zellen in der Keimscheibe des abgelegten Eies vorhanden ist — in praktisch unbeschränkter Quantität zu studieren.

Auch das Eierweiss und die drei Eischalen sind wahre Phasencomplexe. Das Eierweiss besteht aus spiralig um den Dotter herumgelegten gelatinösen Massen. Abgesehen von den Chalazen, kommen hier festere Teile vor, welche als Trennungsschichten die einzelnen Partien des Eierweisses begrenzen. Trägt man das Eierweiss auf einen Trichter auf, so passiert es den Stiel nur dann, wenn man es mit einem Stäbchen mehrere Male zerstösst. Wirft man das Ei in Wasser oder in 0·8% NaCl, so lässt sich das Eierweiss in zusammenhängenden Bändern vom Dotter abschälen.

Die membranöse Hülle des Eierweisses ist eine doppelte: beide Membranen bestehen aus mehreren Lamellen von verfilzten Fasern. Die Luftkammer bildet sich zwischen diesen Membranen.

Die Kalkschale zeigt bei vorsichtiger Entkalkung mittelst 1% CrO_3 ein Filzwerk von Fasern. Nach Balfour ist die Kalkschale aus zwei Schichten gebildet, deren innerste von senkrechten Kanälchen durchbohrt ist, während die äussere Schicht viel dünner ist und keine Öffnungen besitzt. Hier liegt also bereits die Andeutung einer Organisation vor.

Diese drei Hüllen sollen das koagulierte und in der oberflächlichen Schicht mit Kalksalzen imprägnierte Sekret bestimmter «Kalkdrüsen» sein.

Es kommt uns vor, dass die Vorgänge, welche sich im Eileiter abspielen, und zur Schalenbildung führen, mehr als die übrigen Prozesse, die im lebenden Organismus ablaufen, mit den Vorgängen *in vitro* vergleichbar sind. Es sieht aus,

* Unsere Studien wurden (Oktober bis Januar an) offenbar lange aufbewahrten, aber noch ganz frisch schmeckenden und zum Teile noch entwicklungsfähigen Eiern gemacht. Die Luftkammer war zuweilen ziemlich gross, was auf Eintrocknung schliessen lässt. Fraglich bleibt, ob die Temperatur, bei welcher die Phasenkomplexe im Gleichgewicht sind, wohl die Zimmertemperatur ist.

als ob eine Flüssigkeit sich zuerst in dünner Schicht über das gesammte Eierweiss ausbreitet, dann koaguliert und dass sich darauf eine feste Phase ausscheidet.

B) Das Studium des Hühnereies und der Bildung seiner Hüllen dem Gesichtspunkte der allgemeinen Chemie stösst auf erhebliche Schwierigkeiten, die aber keineswegs unüberwindlich scheinen.

1. Dotter und Eierweiss sind leicht zu trennen. Man fängt den Dotter mit wenig Eierweiss in eine Schale mit Leitungswasser auf, schneidet schnell die Chalazen weg, zerrt mit stumpfer Pinzette die anhaftenden Bänder von flüssigem Eierweiss los, lässt Wasser im ruhigen Strahle so lange einfliessen bis das schwebende Eierweiss fortgespült ist, giesst das überschüssige Wasser ab, saugt den Rest mit stumpfer Pipette ab, stürzt den Dotter auf eine doppelte Schicht Filtrirpapiers und rollt ihn vorsichtig hin und her, bis alle Feuchtigkeit aufgesogen ist, wobei man den Dotter an den Rand des Filtrirpapiers gebracht haben muss. Erst im letzten Augenblicke, wenn man den Dotter in eine Schale oder auf einen Trichter übergiessen will, verfährt man mehr ruckweise: die Dotterhaut reisst und bleibt am Papier kleben, während der Inhalt schnell und fast vollständig ausfliesst. Die ganze Prozedur ist in wenigen Minuten beendigt.

2. Hierbei vermischen sich aber gelber und weisser Dotter mehr oder weniger. Eine Methode, beide *vollständig* zu trennen, liess sich bis jetzt nicht auffinden. Man kann dafür sorgen, dass die Keimscheibe sich oben befindet, wenn man die Dotterhaut zerreissen lässt, die Stelle im Auge behalten, welche der weisse Dotter einnimmt, und mit einer feinen Pipette denselben aufsaugen. Es kommt aber ein wenig gelber Dotter mit. Aus 50 Eiern erhielten wir genau 600 ccm gelben Dotter (mit etwas weissem gemischt) und ungefähr 17·5 ccm weissen (mit etwas gelbem), welche 17·386 Gramm wogen und mit CS_2 zu einer festen Masse erstarrten, welche erst nach tagelangem Stehen an der Luft etwas einschrumpfte und sich dabei intensiv *gelb* färbte. Letztere Erscheinung kommt z. B. bei mit Aether ganz weiss ausgezogenen Dotterresten und bei den anfangs ganz weissen Barytseifen, die man aus dem Aetherextrakte gewinnen kann, vor: es bildet sich Lutein aus einer farlosen Muttersubstanz und zwar nur bei Luftzutritt. Die Erstarrung des weissen Dotters durch CS_2 scheint als

die Bildung eines Gels aus einem Sol gedeutet werden zu müssen. Nachdem der Schwefelkohlenstoff grösstenteils wieder verdunstet ist, verflüssigt sich der Gel teilweise wieder und ein intensiv gelbes Oel wird ausgepresst, in welchem sich mikroskopisch durch die Myelinfiguren ein Lezithin nachweisen lässt.

3. Der weisse Dotter besteht aus mindestens zwei farblosen flüssigen Phasen: die eine ist ganz frei von Einschlüssen, von einer amikroskopischen Phase und einer anderen inneren Phase, die sich als submikroskopische Teilchen dokumentiert, abgesehen, die zweite ist in grossen Tropfen in ersterer verteilt, dabei sirupöser als die «homogene» Phase. Sie enthält zahllose äusserst feine Körperchen: WALDEYER's Inhaltskörper. Ihre kugelförmigen Massen wandern dem galvanischen Strome entgegen zur Anode, wobei sie eine ovoide Gestalt annehmen, mit der Spitze nach der Anode gerichtet. Wahrscheinlich ist die einhüllende Phase der in der «homogenen» Phase eingeschlossenen Kugeln negativ geladen und werden die Inhaltskörper bloss passiv mitgenommen.

Die homogene Phase mit amikroskopischen und submikroskopischen Einschlüssen koaguliert bei Durchleitung stärkerer Ströme, in welchem Fall die sich bildenden geschlängelten Schlierenfiguren normal zur Stromrichtung stehen.

Der gelbe Dotter besteht zum grössten Teile aus einer flüssigen gelben öligen Phase, welche wir die «Hauptphase» nennen möchten. Darin sind eine sehr grosse Menge Kugeln oder runder Scheiben vorhanden, die halbfeste Phasen bilden. Ausserdem enthält der gelbe Dotter Tropfen der homogenen Phase des weissen Dotters. Fraglich bleibt, ob sämtliche homogene Tropfen identisch sind: es zeigen sich Unterschiede in der Bräunung durch 2% OsO_4.

Auch sind die Kugeln innerlich oft gleichmässig emulgiert, eine Erscheinung, die auf dem erwärmbaren Objekttisch bei Erhöhung der Temperatur wieder verschwinden kann.

4. Nach der Phasenlehre müssen im Gleichgewicht sämtliche Bestandteile der «Hauptphase» ebenfalls in der «homogenen» Phase vorkommen, wenn auch vielleicht in verschwindend kleiner Menge. Im allgemeinen sind die Konzentrationen der Komponenten in beiden flüssigen Phasen verschieden. Es wäre darum vom höchsten Interesse, weissen und gelben Dotter getrennt zu analysieren. Einstweilen können wir unter-

suchen, ob sich vielleicht eine Umwandlungstemperatur nachweisen lässt.

5. Soweit sich aus einer Volumveränderung auf eine Umwandlungstemperatur schliessen lässt, war eine solche zwischen 5° und 42·5° nicht aufzufinden: im Dilatometer verhielt sich der gemischte Dotter wie eine einheitliche Flüssigkeit. Bekanntlich besteht das Verfahren darin, dass man die zu untersuchende Substanz, nach Zusatz einer indifferenten Flüssigkeit, als Füllung eines Thermometers benutzt. Unser Dilatometer war beinahe bis zur Hälfte mit gemischtem Dotter gefüllt, die obere Hälfte mit Paraffinum liquidum.

Wir betrachten dieses negative Ergebniss nicht als ein definitives. Der Versuch muss unter günstigeren Bedingungen wiederholt werden: mit möglichst gleichen Quantitäten gelben und weissen Dotters und im Frühjahr, wo das Material viel zuverlässiger ist.

6. Rund die Hälfte des (ganzen) Dotters besteht aus Wasser. Wir fanden bei Trocknung des gemischten Dotters über H_2SO_4 im luftverdünnten Raume: 48·36% Gewichtsverlust, ein anderes Mal 48·45% (bei 100° getrocknet, nachdem die Hauptmasse von 47·92% auf die eben angegeben Weise entfernt war), ein drittesmal 48·63%.

7. Unerwarteterweise liess sich der Gefrierpunkt des Dotters ziemlich leicht bestimmen. Die Korrektionen, welche angebracht werden müssen, um von dem scheinbaren Gefrierpunkt (t_s) auf den wahren (t_w) zu schliessen, sind aber ungewöhnlich gross. Ausserdem haftet ihnen eine, freilich kleine Unsicherheit an, weil wir die spezifische Wärme des Dotters einstweilen noch nicht kennen. Der wahre Gefrierpunkt ergibt sich bekanntlich aus der *Nernst'schen* Formel:

$$t_w = t_s + \frac{k_a}{K_E}(t_s - t_c)$$

Hierin ist t_c die «Konvergenztemperatur» (d. h. die Temperatur, der sich das Gefrierbad nähern würde, wenn kein Gefrieren einträte: in unserem Apparate die konstante Temperatur des Kühlbades); k_a ist eine Apparatskonstante, K_E eine Grösse, welche die Geschwindigkeit der Eisbildung angibt.

Im benutzten Kryoskop* ist $k_a = 0·008°$ pro Grad pro

* M. C. Dekhuyzen, Ein Kryoskop. Biochemische Zeitschrift. XI. p. 346. 1908.

Minute. Ihre Bedeutung ist folgende: das Gefrierbad (die Dotter) kühlt sich, obgleich durch das Dewar-Gefäss gegen das Kühlbad geschützt, dennoch ab und zwar jede Minute 0·008° mal den Unterschied der augenblicklichen Temperatur t_c; also 0·016° pro Min. wenn die Temperatur des Gefrierbades — 0·5° ist und die des Kühlbades, wie gewöhnlich, — 2·5°.

Während K_E nun bei den meisten Flüssigkeiten etwa 4° pro Minute und pro Grad Temperaturunterschied zwischen der Temperatur der gefrierenden Flüssigkeit im betrachteten Moment und bei ihrem wahren Gefrierpunkt ist, treffen wir beim Dotter für K_E Werte von 0·3 und darunter an. Bei $K_E = 0{\cdot}2$ bekommen wir für das Korrektionsglied: 0·086 Grad, weil $t_s - t_c = 2{\cdot}14°$ beträgt.

Es wurden z. B. drei gemischte Dotter (etwa 35 ccm) bei —1·632° mit einem Eiskristall geimpft. Das Thermometer durchlief —1·282° bis —1·232° in 15 Sekunden (um 4 Uhr 32) und — 0·872° bis — 0·802° zwischen 4·34′ 55″ und 4·35′ 55″, erreichte aber erst 5 Uhr 2′ den definitiven Stand $(t_s) = -0{\cdot}555°$. Bei —1·257° war die Geschwindigkeit des Steigens also 0·2°, schätzen wir $t_w = -0{\cdot}525°$, so ist der oben erwähnte Temperaturunterschied: 1·257—0·525 = 0·732°. Wir sind aber im Abstande 2·5—1·257 = 1·243° von t_c, also würde das Thermometer während dieser Minute 0·008 × 1·243 = 0·010° gesunken sein. Für die Berechnung von K_E müssen wir von 0·210° ausgehen und die Gleichung: $K_E : 0{\cdot}21 = 1 : 0{\cdot}732$ benutzen und finden in erster Annäherung $K_E = 0{\cdot}287°$ pro Grad pro Minute. Hieraus würde sich aber schon der vorläufige Wert von $t_w = -0{\cdot}495°$ ergeben. Hieraus einen besseren Wert für K_E berechnend, kämen wir auf 0·276 und für t_w zu dem genaueren Wert: —0·493°.

Bei 0·837 war die Geschwindigkeit, in der angegebenen Weise berechnet: 0·083° und K_E wird 0·241. Die «Eisbildungsgrösse» sinkt, wie immer, während des Gefrierens. Wir kommen auf $t_w = -0{\cdot}484$ in neuer Annäherung.

Aus Gründen, die l. c. auseinandergesetzt sind (Konzentrationsänderung durch das Gefrieren), muss diese Zahl noch bedeutend korrigiert werden. Die Dotter sind während einer halben Stunde bei etwa —0·7 der Wirkung des Kühlbades ausgesetzt gewesen. Jede Minute würde im Mittel die Temperatur 0·008 × (2·5—0·7) = 0·0144° heruntergegangen sein, im Ganzen 0·432°. Es hat sich aber soviel Eis gebildet, dass die 35 ccm Dotter, das Thermometer und das Gefrierrohr um

1·077 plus 0·432 = 1·509° erwärmt worden sind. Setzen wir die spezifische Wärme des Dotters der des Wassers gleich, so muss 0·484 zunächst durch $\frac{79{\cdot}67 - 0{\cdot}45}{1{\cdot}509 \times 1{\cdot}2} = 41$ dividirt werden, und dieser Quotient: 0·012 in Abzug von —0·484 gebracht werden. Alles in Allem bekommen wir schliesslich einen angenäherten, aber ziemlich genauen Wert für den wahren Gefrierpunkt dieser drei Dotter: —0·472°.

Hier kommen wir zu Werten, die ganz von der Ordnung der t_W des Eierweisses sind. Leider konnte der Gefr. p. des zu den drei Dottern gehörigen Eierweisses nicht mehr bestimmt werden, weil dasselbe ein paar Stunden in offener Schale gestanden hatte.

Vom Weisse anderer Eier können wir aber aus eigenen Beobachtungen drei Zahlen angeben: —0·457° (unkorrigirt: 0·464). Dr. J. D. van der Plaats bestimmte das Leitungsvermögen dieses Eierweisses zu 0·006710 bei 15.2°, übereinstimmend mit dem einer halbprozentigen Kochsalzlösung.

Es wurde nun dieses nämliche Eierweiss in einer hermetisch zugeschraubten Flasche bis 62° in dem Wasserbade unter Schütteln koaguliert und der Gefrierpunkt aufs Neue bestimmt: es wurden exact die nämlichen Zahlen: 0·464, korrigiert: 0·457 gefunden (zwei Messungen).

Ein anderesmal wurde der Dotter und das Eierweiss des nämlichen Eies kryoskopisch untersucht. Gefr. p. des Eierweisses —0·452°, korrigirt: 0·442. Der Dotter ergab, bei 1·9° Unterkühlung, unkorrigiert —0·554°. Die Korrektion ist hier besonders beträchtlich: 1. wegen der ungewöhnlich starken Unterkühlung, 2. wegen der geringen Menge des Dotters: (10 c. c. m.), sodass etwa 1·6-mal mehr Kalorien durch die Eisbildung erzeugt werden mussten, als wenn nur der Dotter allein 1·9° in Temperatur zunehmen müsste. Der Dotter gefror spontan und eben dadurch bildete sich das Eis viel schneller, und durchsetzte die ganze Masse. Das Thermometer erreichte nach 15 Minuten seinen höchsten Stand, K_E war grösser als im vorigen Falle, und zwar liess die Zeit des Steigens auf etwa 0·4 schliessen. Wir kämen dann auf t_W = —0·482°. Der Unterschied mit dem des zugehörigen Eierweisses ist zu gross. Bei der Unsicherheit der anzubringenden Korrektionen darf man die Anforderungen auf Übereinstimmung der Gefrierpunkte vom Dotter und Eierweiss nicht zu strenge nehmen. Die Menge

des Dotters eines einzigen Hühnereies ist für kryoskopische Zwecke faktisch zu gering. Der schliessliche Wert von K_E ist im vorliegenden Fall sicher kleiner als 0·4° gewesen, und war der definitive Stand nach 15 Minuten noch nicht erreicht.

Eine dritte Messung an den Bestandteilen eines Eies ergab:

t_W Eierweiss = —0·457° (unkorrigiert: 0·465)

t_S Dotter = —0·581°. Unterkühlung: 1°, t_s—t_c=2°; K_E war anfangs 0·4, am Ende des Versuchs ungefähr 0·17 (zwischen 4 Uhr 19′ und 4·20′ stieg das Thermometer von —0.579 bis —0·578). Nimmt man umgekehrt als feststehend an, dass Dotter und Weisse des Eies isotonisch sind, so würde man einen Wert von 0·14 für K_E verlangen. Die Übereinstimmung ist genügend.

Wir meinen, dass man auf Grund der mitgeteilten Messungen den theoretisch ganz berechtigten Schluss ziehen darf: dass der Embryo des Hühnchens (wenigstens am Anfang der Bebrütung) sich zwischen zwei isotonischen Phasenkomplexen: Eierweiss und Dotter entwickelt.

8. Das spezifische Gewicht von acht gemischten Dottern bei 15°, verglichen mit Wasser von derselben Temperatur, betrug: 1·0314. Für das Eierweiss dieser acht Eier wurde 1·042 gefunden, beides pyknometrisch. Die Chalazen hindern den Dotter also am Emporsteigen, nicht am Sinken.

9. Schüttelt man den (gemischten) Dotter mit Äther und achtet dabei auf die Volumina, so bemerkt man, dass der Dotter zuerst ein ganz beträchtliches Quantum Äther löst, und nicht unwesentlich deutlich anschwillt.

10. Der Dotter bleibt flüssig, wenn man ihn so lange mit Äther auszieht, dass das letzte Extrakt beim Verdunsten des zähe festgehaltenen Äthers in vacuo nur etwa 2 promille Substanz zurücklässt. Die flüssige Hauptphase liefert das grösste Kontingent der durch, Äther ausziehbaren Substanzen. Die flüssige homogene Phase bleibt bei Ätherextraktion selbständig und verwandelt sich in eine feste, wahrscheinlich kristallinische Phase. Die halbfesten Körperchen-Phasen oder Phasenkomplexe, welche in der Hauptphase schweben: feinste bis grössere (letztere die white yolk elements Balfour's) sind am Ende der Ätherextraktion etwas verändert: die Dotter haben sich in eine weisse, an Rahm erinnernde, *fadenziehende* Flüssigkeit verwandelt.

11. Der erste Ätheraufguss enthält eine thermolabile Substanz. Es dürfte sich um ein Lezithalbumin handeln. Dasselbe

fällt aber, zugleich mit etwas Eis aus, wenn man auf —18° abkühlt. Azetonzusatz fördert dabei die Ausfällung.

12. Bekanntlich enthalten die Ätherextrakte: Lezithine. Cholesterin, Fette, Lutein. Es hat sich herausgestellt, dass auch «Luteinogen», die farblose Muttersubstanz des Luteins darin vorhanden ist.

13. Es liess sich im Ätherauszug ein Lezithin nachweisen, welches sich in Benzol in einfache Moleküle löst, deren Molekulargewicht ungefähr 800 beträgt.

Dasselbe war mit Azeton aus dem eingedickten Ätherextrakt niedergeschlagen, wiederholt aus Azeton von Zimmertemperatur und bei —18°, dann aus Alkohol von 60° und 15° «umkristallisiert». Schliesslich wurde der Alkohol auf dem Wasserbade verjagt. 1·2 gr. dieses Lezithins in 35·255 gr. Benzol gelöst, gaben Gefrierpunktserniedrigungen von 0·188, bez. w. 0·200. Nach Raoult annehmend, dass 1 Gramm. Molekül auf 1000 gr. Benzol den Gefrierpunkt um 4·9° erniedrigt, würde Distearyllezithin, als Einzelmolekule gelöst, 0·206° Gefrierpunktserniedrigung ergeben haben.

14. Alkohol absolutus entzieht den mit Äther erschöpften Dottern ein Lezithin und Wasser. Ein Eiweisskörper (durch den Alkohol denaturiertes in 15 % NaCl unlöslich gemachtes Vitellin?) bleibt zurück. Vor der Behandlung der Dotterreste mit Alkohol entferne man den Äther, am besten durch Kneten. Dann färbt sich die weisse Masse gelb: dieselbe enthielt also noch Luteinogen. Bringt man sie dann ins Vacuum, so enfärbt sie sich nicht.

IV. EINIGE EIGENSCHAFTEN UMKEHRBARER KREISPROZESSE.

Es giebt Kreisprozesse, die auch in umgekehrter Richtung durchlaufen werden können. Die Fälle, wo dies stattfindet, haben alle die Eigentümlichkeit gemein, dass dabei keine anderen als unendlich kleine Gleichgewichtsverschiebungen vorkommen. Ein besonders oft behandeltes Beispiel eines umkehrbaren Kreisprozesses ist das Carnot'sche.

Nicht in allen Kreisprozessen jedoch verbindet die Reihe der Gleichgewichte, die ganz allmählig durchschritten werden müssen, Zustände von differenter Temperatur. Wenn, wie meistens in unserem Körper, der Chemismus sich isotherm vollzieht, werden die eventuell vorkommenden Kreisprozesse dem

CARNOT'schen nur entfernt ähnlich sein. Sie gleichen dann eher einem Typus, den DUHEM in seinen Schriften oft behandelt hat und von denen er aussagt: «C'est une suite continue d'états d'équilibre; mais de plus, c'est la frontière commune entre deux groupes de modifications réelles, dirigées en deux sens, inverses l'un de l'autre». Von letztgenannten, in entgegengesetzten Richtungen geführten, überhaupt möglichen Prozessen, bilden zwei, einer aus der einen, und eine aus der anderen Gruppe, zusammen einen Kreisprozess, so dass man die Grenzlinien, welche DUHEM ins Auge fasst, wenn man sie doppelt nimmt, als einen zu einer Oszillation zusammengedrückten Zyclus auffassen kann.

Wenn man die Erscheinungen, wobei Wärmeübergänge stattfinden, quantitativ zu beurteilen beabsichtigt, wird es erforderlich sein, die in bestimmter Weise reduzierten Wärmemengen näher zu betrachten. Die Reduktion geschieht durch Division der aufgenommenen und abgegebenen Wärmemenge durch die absolute Temperatur, bei welcher der Übergang erfolgt. Zählt man die in dieser Weise reduzirten Wärmemengen algebraisch zusammen, so bekommt man eine Summe, die im Fall eines umkehrbaren Kreisprozesses bloss von Anfangs- und Endzustand abhängt. Man ist hierduch veranlasst worden einen neuen Begriff einzuführen: eine Grösse, ausschliesslich abhängig vom augenblicklichen Zustande, deren Wert für jede willkührliche Zustandsänderung zunimmt um den Betrag, den die soeben genannte algebraische Summe annehmen würde, wenn die gleiche Zustandsänderung durch irgend einen umkehrbaren Prozess stattfände. Letzteres wird in der Wirklichkeit nie, als Denkoperation immer möglich sein. Die hier definierte Grösse wird *Entropie* genannt.

Die Entropie ist eine Eigenschaft des Systems, wie die Energie und die Masse solche sind, aber sie ist, von einem bestimmten Standpunkte aus betrachtet, fast noch wichtiger als diese beiden, weil es Gesetze giebt, welche alle in der Natur überhaupt möglichen Änderungen in Zusammenhang bringen mit den Variationen der Entropie. Unter diesen der berühmte zweite Hauptsatz, welcher aussagt, dass nur in umkehrbaren Prozessen die Gesammtentropie des Systems und der mitbeteiligten Umgebung unverändert bleibt, in allen übrigen Prozessen aber die Entropie notwendig grösser wird. Auf Kreisprozesse angewandt, nimmt das Gesetz eine noch

etwas speziellere Form an: bei umkehrbaren Kreisprozessen bleibt die Entropie, sowohl des Systems als der am Prozesse beteiligten Umgebung, im Anfangs- und Endzustande die gleiche, während bei nicht umkehrbaren, zwar die Entropie des Systems unverändert bleibt, die Entropie der beteiligten Umgebung jedoch im Allgemeinen sich mehrt.

Im absoluten Sinne umkehrbare Kreisprozesse finden sich in der Realität nirgends, denn unendliche Langsamheit und zugleich Änderung existiert nicht, aber Prozesse, die annähernd umkehrbar sind, gehören zu den Möglichkeiten. Namentlich begegnet man Oszillationen um einen Gleichgewichtszustand nicht so selten.

Der Ruhe-Stoffwechsel ist nicht umkehrbar, aber es existieren eine nicht geringe Anzahl Prozesse, die sich jenem anschliessen, aus welchen wichtige vollständig umkehrbare Teile abstrahiert werden können. Man nennt die umkehrbaren Teile des ganzen Kreisprozesses den kompensierten Teil desselben, auf welchen die hier nicht weiter zu berücksichtigenden, mit lebhaften Wärmeproduktion einhergehenden unkompensierten Teile superponiert sind.

Einige Beispiele kompensierter Teile allgemein bekannter Vorgänge mögen hier folgen:

1. Die Hering'sche Sehsubstanz denkt man sich bei der Lichtreizung dissimilatorisch zerlegt. Während des negativen Nachbildes baut sie sich *von selbst* wieder ohne weitere Anregung assimilatorisch auf. Offenbar liegt hier ein chemisches Gleichgewicht vor. Der Lichtreiz schafft ein gewisses Potential, das sich zu den bereits bestehenden thermodynamischen Potentialen fügend, das Gleichgewicht verschiebt. Fällt das Potential des Lichtreizes weg, so bleiben die zuvor vorhandenen thermodynamischen Potentiale allein übrig und das alte Gleichgewicht stellt sich ohne weiteres wieder her. Die nämliche Verschiebung, welche das Licht hervorruft, kann auch durch Änderung der gewöhnlichen Zustandsgrössen (p, T, ζ) zu Stande gebracht werden. So erklärt sich das Druckphosphen. Eine lokale Änderung des Drucks lässt das Gleichgewicht sich lokal verschieben und sich wieder herstellen bei Entfernung des Drucks. Freilich ist man, weil ein kondensiertes System vorliegt, gezwungen eine besonders grosse Druckempfindlichkeit der sensorischen Endorgane vorauszusetzen. Unmöglich ist dies nicht, denn ihre Empfindlichkeit in Energie-

maass ist von derselben Ordnung als die Druckempfindlichkeit im Ohr.

Ein ähnlicher Einfluss der Temperatur ist nicht bekannt, oder man müsste die Lichterscheinungen während der Fieberhitze in dieser Weise erklären wollen. Auch chemische Änderungen müssen ähnliche Folgen haben können, so dass z. B. das Eigenlicht der Retina auf leichte periodische Schwankungen der chemischen Prozesse zurückzuführen wäre.

2. Die GASKELL-LANGLEY'sche rezeptive Substanz soll unter dem Einfluss von spontanen oder künstlichen Reizen katabolisch zerlegt werden, und unmittelbar nachher von selbst wieder anabolisch aus den Teilen zur ursprünglichen Verbindung wieder zusammentreten. Diese beiden Vorgänge würden von einander entgegengesetzten elektrischen Prozessen begleitet sein.

3. In der leitenden Substanz der peripherischen Nerven denkt man sich vielfach Dissimilationen, die unmittelbar von Assimilationen gefolgt werden. Der Stoffverbrauch ist hierbei ausserordentlich gering, denn eine Ermüdung lässt sich fast gar nicht nachweisen. Auch gelang es bis jetzt nicht, irgend eine Wärmeproduktion darzutun. Prozesse dieses Charakters nähern sich den Gleichgewichten. Nur hat man dann die ausserordentlich geringe, sich fast gar nicht fühlbar machende innere Atmung des Nervengewebes, die fortwährend sowohl in der Ruhe als während der Tätigkeit stattfindet, als einen im Grunde nicht umkehrbaren Prozess hiervon abzusondern.

V. SCHLUSS.

Das für die Gewebelehre und Physiologie wichtigste Ergebniss der physiko-chemischen Betrachtungsart scheint uns die klare Erkenntniss zu sein, dass ein Gewebe nicht blos in lebhaftem gegenseitigem Stoffaustausch der Teile steht, sondern auch bei vollständiger Ruhe ein Kontinuum koexistierender Phasen bildet. Die Phasen halten sich gegensetig im Gleichgewicht, und eine Gleichgewichtsverschiebung an irgend einer Stelle muss notwendig auf Grund der Gleichgewichtsbedingungen in verhältnissmässig grossen Entfernungen sich fühlbar machen, wenn leichte Gleichgewichtsverschiebungen, oft periodischer Natur, hier und dort, auch in der Ruhe in Folge des Lebens erscheinen, während die Konsequenzen mit ge-

wisser Verzögerung sich allseitig verbreiten. Es hat denn auch keinen Sinn, das Leben als solches auf bestimmte Stellen, z. B. die Zellen, beschränken zu wollen. Nur ist es wahrscheinlich, dass die Gleichgewichtsverschiebungen relativ gering sein werden an Stellen, wo weder bedeutende Konzentrationsänderungen stattfinden, noch Hormone Zugang haben können. Im allgemeinen werden also von der Blutbahn entfernt liegende Gebiete am wenigsten Abweichungen von einem ursprünglichen Gleichgewicht zeigen. Die Passivität des interstitiellen Bindegewebes bedarf freilich einer besonderen Erklärung. Der Einfluss der Nerven in dieser Hinsicht lässt sich noch nicht beurteilen, obgleich sie schon durch ihre elektrischen Wirkungen ganz entschieden Gleichgewichtsverschiebungen in unserem Sinne werden hervorrufen können.

Ein zweites Ergebniss scheint uns zu sein, dass der periodisch eintretenden, möglichst vollständigen und andauernden Ruhe, wie wir solche im Schlafe der meisten tierischen Organismen kennen, in physiko-chemischer Hinsicht und vielleicht dadurch auch mit Rücksicht auf Wachstum und Morphologie, eine tiefe biologische Bedeutung zukommt.

Die Ursache der rhythmischen Bewegungen bei konstanten Reizen und speziell die der Atemrhythmik.

Von R. NIKOLAIDES (Athen).

Rhythmische Bewegungen ohne rhythmische Ursachen kommen nicht nur in der belebten sondern auch, wie das schon längst bekannt ist, in der unbelebten Natur vor. Es sind also die rhythmischen Bewegungen der lebenden Organismen nunmehr keine rätselhaften Erscheinungen, wie man früher glaubte. Es ist auch sehr wahrscheinlich, dass in den Organismen ebenso wie in der unbelebten Natur die Ursache der rhythmischen Bewegungen kontinuierlicher Natur sei, oder wenigstens sein kann.

Das Bereich der in Rede stehenden Erscheinungen erstreckt sich in der belebten Natur von der Amöbe, deren Vakuole rhythmisch pulsiert, bis zu den auf der höchsten Stufe stehenden Tieren, deren einige Organe rhythmische Bewegungen zeigen.

Der typische Vertreter aller rhythmischer Bewegungen ist das Herz. Das Herz antwortet auf frequente Reize nicht mit einem Tetanus, sondern mit rhythmischen Bewegungen.

Das erklärt sich daraus, dass der Herzmuskel während der Kontraktion nicht reizbar ist. Das ist eine fundamentale Erscheinung des Herzens, welche KRONECKER im Jahre 1874[1] beschrieben und MAREY[2] «*refraktäre Periode*» benannt hat.

Diese Eigenschaft des Herzens ist die Ursache des Rhythmus desselben. Ob die refraktäre Periode muskulären oder nervösen Ursprunges ist, ist für den Rhythmus selbst gleichgültig.

Gewiss ist es, dass die refraktäre Periode eine Eigenschaft ist, welche auch an der Nervensubstanz vorkommt. Bei niederen Tieren ist das von vielen bewiesen.

[1] Beiträge zur Physiologie. Festschrift für C. LUDWIG, 1874 S. 173.

[2] MAREY. Compte-rendus LXXXII. 1876. Journal de l'Anatomie et de la Physiol. Nr. 1, 1877.

So v. Üxküll[1] an einem aus einem Seewurm (Sipunculus nudus) der im Sande des Mittelmeeres lebt, hergestellten Präparat. Dieses Präparat bestand aus dem als Doppelkugel geformten Hirn. An jede Kugel schliesst sich eine dünne Kommissur an, die zum Bauchstrang führt. Aus jeder Kommissur treten je zwei Muskelnerven aus, die zu den vier, Retraktoren genannten Muskeln (1 und 2 rechts, 3 und 4 links) hinziehen. Die linke Kommissur, an der die Retraktoren 3 und 4 sitzen, wurde nahe dem Bauchstrang durchschnitten. An diesem Präparat hat v. Üxküll beobachtet, dass das Hirn bei schwacher Reizung mit einzelnen Induktionsschlägen eine deutliche refraktäre Periode zeigt, die an den Muskeln, welche an der linken Kommissur sitzen, zur Beobachtung kommt. Denn bei Reizung mittels Metronoms alle Sekunden einmal, antwortet das Präparat erst auf den sechsten Schlag, wenn der Muskel wieder abgesunken ist.

Aber auch bei höheren Tieren ist die refraktäre Periode an verschiedenen Zentren bewiesen, wie es davon weiter unten die Rede sein wird.

Ich will nun die rhythmische Tätigkeit eines Zentrums besprechen, welche man auf dieselbe Ursache zurückführen kann, wie die des Herzens, nämlich des Atemzentrums der Wirbeltiere.

*

Auf Grund von Erscheinungen, welche nach Durchschneidung der Hirn- und Rückenmarknerven zu beobachten sind, kam Rosenthal[2] zu dem Schluss, *dass die Tätigkeit des Atemzentrums, durch innere in ihm selbst gelegene Veranlassungen unterhalten wird. Die Erregungen desselben sind autochthon und periodisch, oder, wie man zu sagen pflegt, automatisch und werden durch zentripetale Impulse nicht bedingt, wohl aber modificirt.* Jeder zentripetale Nerv ist im Stande auf die Atmung einzuwirken. Diese Wirkung geschieht aber hauptsächlich durch die Vagi, deren hervorragende Bedeutung für die normale Atmung von Traube[3] und Rosen-

[1] J. v. Üxküll: Die ersten Ursachen des Rhythmus in der Tierreihe. Ergebnisse d. Physiologie. Dritter Jahrgang, II. Abteilung, Seite 1—12.

[2] Rosenthal, die Atembewegungen. Berlin 1862.

[3] Traube. Zur Physiologie des Nervus Vagus. Medicinische Zeitung. Berlin 1847. S. 20.

THAL[1] erkannt wurde. Einige Jahre später stellten HERING und BREUER[2] die Lehre von der Selbststeuerung der Atmung, durch im Vagus existirenden Fasern auf, welche auf das Atmungszentrum einwirken. Ob diese Fasern zweierlei Art sind (d. h. inspirationshemmende oder exspiratorisch wirkende Fasern, welche mechanisch gereizt werden durch die bei der Inspiration erzeugte Lungendehnung, und inspiratorisch wirkende Fasern, welche mechanisch gereizt werden durch Zusammenziehung der Lungenwand bei der Exspiration) oder einerlei Art, ist nicht entschieden. LEWANDOWSKY[3] nimmt an, dass nur einerlei Art Fasern existieren und zwar nur inspirationshemmende oder exspiratorisch wirkende Fasern. Diese Ansicht wird durch die von LEWANDOWSKY gemachte Beobachtung gestüzt, dass nur die Ausdehnung der Lunge, nicht aber das Zusammenfallen derselben von einem Aktionsstrom im Vagus begleitet wird. Indem diese Fasern die Inspiration hemmen, rufen sie die entgegengesetzte Bewegung d. h. die Exspiration hervor. Die nächste Exspiration wird nach LEWANDOWSKY vom Blut durch Reizung des Atemzentrums hervorgebracht, welches nunmehr freigemacht ist von der durch die inspiratorische Erregung der Vagi bewirkten Hemmung. Demgegenüber ergaben die Versuche von SCHENCK,[4] dass bei der gewöhnlichen Exspiration inspiratorische Vagusfasern nicht erregt werden und nicht einmal die Erregung der exspiratorischen ganz aufhört. Dagegen werden bei tiefer Exspiration allerdings inspiratorische Fasern erregt. Die letzteren existieren also und zwar, wie SCHENCK aus Versuchen seines Schülers PFLÜCKER schliesst, als gesonderte Elemente, was den Angaben BORRUTTAUS[5] wiederspricht. Wie dem auch sei, eine Erklärung des Atemrhythmus auf Grundlage der Selbststeuerung allein ist nicht möglich. Denn aus meinen[6] Versuchen an Kaninchen, an welchen

[1] ROSENTHAL, l. c.

[2] BREUER. Die Selbststeuerung der Atmung. Sitzgsber. d. Akad. d. Wiss. zu Wien. Bd. 58, 1868. S. 909.

[3] LEWANDOWSKY. Über Schwankungen des Vagusstromes bei Veränderungen der Lunge. Pflügers Arch. Bd. 73. S. 228.

[4] F. SCHENCK. Über die Regulation der Atmung durch den Lungenvagus. Sep. Abdr. aus Sitzungsber. d. Ges. f. Naturw. Marburg 1903.

[5] BORUTTAU. Untersuchungen über den Lungenvagus. Pflügers Arch. Bd. 61. S. 39, 1895. und Centralblatt f. Physiologie 1897.

[6] R. NIKOLAIDES. Das Überleben von Kaninchen nach Ausschaltung beider Lungenvagi. Centralblatt f. Physiol. 1907.

ich die Lungenvagi ausgeschaltet habe, indem ich die rechte Lunge exstirpierte und den linken Vagus am Halse durchschnitt, hat sich ergeben, dass zwar durch den Ausdehnungszustand der Lunge im Sinne von HERING und BREUER, eine Erregung der Lungenvagusfasern existirt und diese Erregung eine Hemmung der inspirationsinnervierenden Tätigkeit des Atemzentrums darstellt (wie die Abnahme der Atemfrequenz mit Stillstand auf der Höhe der Inspiration nach Durchschneidung des linken Vagus zeigt), dass aber die Lungenvagusfasern nicht unentbehrlich sind, denn der Atemrhythmus bleibt bestehen und nach und nach wird auch die Atemfrequenz fast normal.

Ferner kann durch Bahnen, die vom Gehirn absteigen, auf das Atmungszentrum eingewirkt werden, wie durch die Arbeiten von KRONECKER und MARKWALD,[1] LEWANDOWSKY[2] und durch meine Arbeiten[3] bewiesen ist. Auch aus diesen Bahnen kann der Atemrhythmus nicht erklärt werden. Mögen nun verschiedene Bahnen, obere und untere, auf das Atemzentrum einwirken und seine Tätigkeit modifizieren, so ist immerhin die Ursache seiner rhythmischen Tätigkeit in ihm selbst gelegen, denn es arbeitet rhythmisch, wenn es auch von allen diesen Bahnen getrennt wird.

Es wird allgemein angenommen, dass der Reiz, welcher auf das Atemzentrum wirkt, der vom Blute ausgehende Reiz, der Blutreiz, ist, welcher konstant ist. Es kann keine Rede davon sein, dass Schwankungen des Gasgehaltes des Blutes die Inspiration und Exspiration hervorrufen.

Die Frage ist nun, wie ist es möglich, dass unter dem Einfluss eines konstanten Reizes, des Blutreizes, nicht ein konstanter, sondern ein rhythmischer Effekt in Erscheinung tritt.

Darauf hin angestellte Versuche haben ergeben, dass wie im Herzen die refraktäre Periode seiner Elemente die Ursache des Rhythmus ist, so ist auch die refraktäre Periode des Atemzentrums die Ursache des Rhythmus der Atembewegungen.

[1] MARKWALD. Zeitschrift für Biologie. Bd. XXIV. S. 260.

[2] LEWANDOWSKY. Die Regulirung der Atmung. Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1896.

[3] R. NIKOLAIDES. Zur Lehre von der Zentralen Ateminnervation. Ebenda 1905.

Diese refraktäre Periode ist durch die Arbeiten von LEWANDOWSKY * an Kaninchen und von mir an Hunden klargelegt.

Der einfachste Weg, welcher zum Ziele führt, ist die Reizung des zentripetalen Vagusstumpfes mit Induktionsströmen. Da aber die Atmung unter gewöhnlichen Bedingungen, besonders bei Kaninchen, sehr schnell geschieht, so kann man keine Schlüsse ziehen über die Vorgänge, welche während der einzelnen Phasen der Atmung im Zentrum statthaben. Man muss also die Atmung möglichst verlangsamen. Das geschieht durch die gleichzeitige Durchschneidung der sogenannten oberen Bahnen und der Vagi. Dadurch wird die Atmung stark verlangsamt und die einzelnen Phasen derselben, sowohl Inspiration wie Exspiration, ganz ausserordentlich protrahirt. Dabei kann die Exspiration als die passive Phase des Atemzentrums, d. h. als die Periode der abnehmenden Tätigkeit und der Ruhe des Atemzentrums und der inspiratorischen Muskeln aufgefasst werden, während die Inspiration die aktive Phase des Zentrums darstellt.

Unter diesen Bedingungen hat LEWANDOWSKY das zentrale Ende des einen Vagus gereizt und Folgendes beobachtet. Im Beginne der Exspiration hat keine Reizung einen Erfolg, sondern die Möglichkeit eine Inspiration auszulösen, stellt sich erst her und wächst während des Verlaufes der Exspiration.

Je mehr die Exspiration vorschreitet, um so kleinere Reize sind nötig um die Inspiration zu bewirken, und um so länger dauert der Reizeffekt, d. h. die Tätigkeit des Zentrums. Es besteht also im Beginn der Exspiration eine absolute refraktäre Periode, die allmählig relativ wird, im ganzen aber bis zu dem Augenblick dauert, wo die natürliche Inspiration eintritt.

Die Erklärung dieser Erscheinung kann nach LEWANDOWSKY gegeben werden durch die Annahme, dass mit der Inspiration sich die Energie des Atemzentrums erschöpft hat und dass sie sich erst während der Exspiration wieder herstellt, derart auch, dass ihre Auslösung allmählig immer kleineren Reizen gelingt. Die Inspiration tritt spontan ein, wenn die Stärke des natürlichen Blutreizes zur Auslösung genügt. Wenn

* LEWANDOWSKY. Die Regulierung der Atmung. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1896. S. 483. — Die Functionen des Zentralen Nervensystems. 1907. S. 128.

während der Inspiration, also der Periode der Tätigkeit, exspiratorisch wirksame, also Hemmungsreize zur Anwendung gebracht werden, so stellt sich heraus, dass je weiter die Inspiration fortschreitet, um so weniger Wiederstand das Zentrum einem hemmenden Reize entgegensetzt, derart, dass nahe dem Ende der natürlichen Inspiration schon geringe Reize die Exspiration einleiten können, während im Anfang der Inspiration dieselben Reize keinen Erfolg haben. Der Erfolg stellt sich erst ein und wächst mit dem Verlauf der Inspiration. Wir können also annehmen, dass das inspiratorisch tätige Atemzentrum der künstlichen Hemmung einen Wiederstand entgegensetzt, einen Wiederstand, der mit dem Fortschreiten der Inspiration abnimmt. Das kann, führt Lewandowsky fort, so umschrieben werden, dass man sagt, während der Inspiration werde die Energie des Atemzentrums verbraucht, die natürliche Exspiration träte ein, wenn die hemmenden Einflüsse genügend angewachsen sind. Zu den hemmenden Einflüssen rechnet Lewandowsky auch den Blutreiz selbst, welcher eine erregende (während der Exspiration) und eine hemmende (während der Inspiration) Wirkung hat.

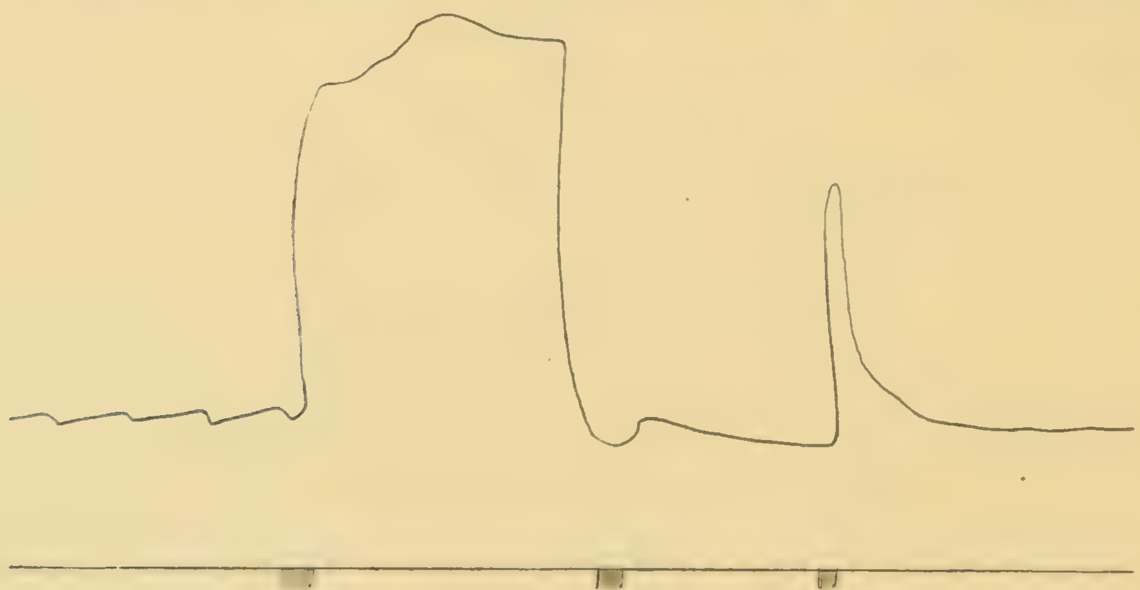


Fig. 1.

Auf diese Erklärung, welche nur als eine Umschreibung der Tatsache aufgefasst werden kann, dass auf einen konstanten Reiz eine rhythmische Bewegung folgt, werden wir weiter unten zurückkommen.

Am Hunde habe ich ähnliche Beobachtungen gemacht. Da auch beim Hunde während der normalen Atmung, deren Phasen schnell einander folgen, aus Vagusreizungen keine

Schlüsse sich ziehen lassen über die Vorgänge, welche während der einzelnen Phasen der Atmung im Atemzentrum stattfinden, habe ich die Reizung ausgeführt, nachdem vorher durch die Abtrennung der Medulla oblongata von den hinteren Vierhügeln und der gleichzeitigen Durchschneidung beider



Fig. 2. *a)*

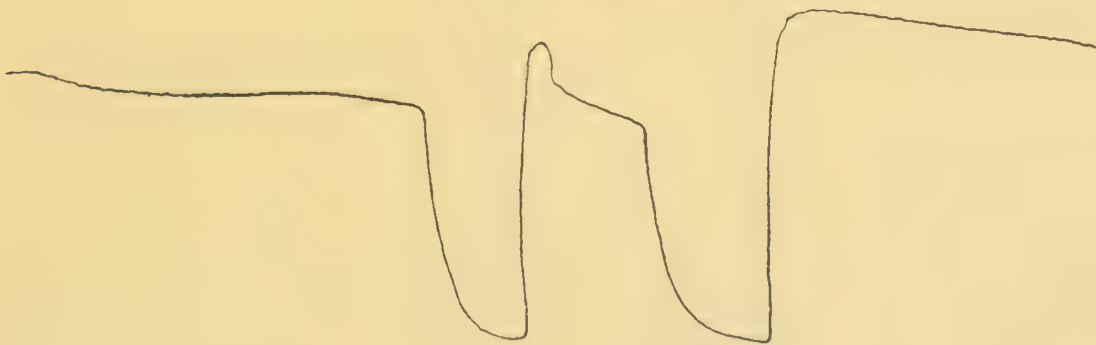


Fig. 2. *b)*

Vagi am Halse mir gelungen ist, die Atmung möglichst zu verlangsamen, die einzelnen Phasen derselben möglichst zu protrahiren.

Wenn nun die Reizung des zentralen Vagusstumpfes vorgenommen wird während der Inspiration, so hängt das Resultat ab von der Inspirationszeit, in welcher gereizt wird einerseits, und der Stärke des angewandten Reizes anderseits. Im Beginne der Inspiration hat die Reizung mit schwachem

Strome keinen Erfolg, d. h. die bestehende Inspiration wird nicht gehemmt. Wenn aber die Inspiration fortgeschritten ist, gelingt es mit demselben Strome eine kurzdauernde Exspiration hervorzurufen (Fig. 1.) *Die Wirksamkeit eines gleich starken Reizes wächst also mit dem Fortschreiten der Inspiration.* Der Einfluss der Stromstärke zeigt sich darin, dass wenn der Strom stärker gemacht wird, man auch im Beginne der Inspiration eine Exspiration hervorrufen kann. So kommt bei Reizung des zentralen Vagusstumpfes im Beginne der Inspiration mit 10 cm. R—A keine Hemmung der bestehenden Inspiration zu Stande, bei Reizung mit 5 cm. R—A wird jedoch eine Exspiration hervorgerufen, welche aber viel

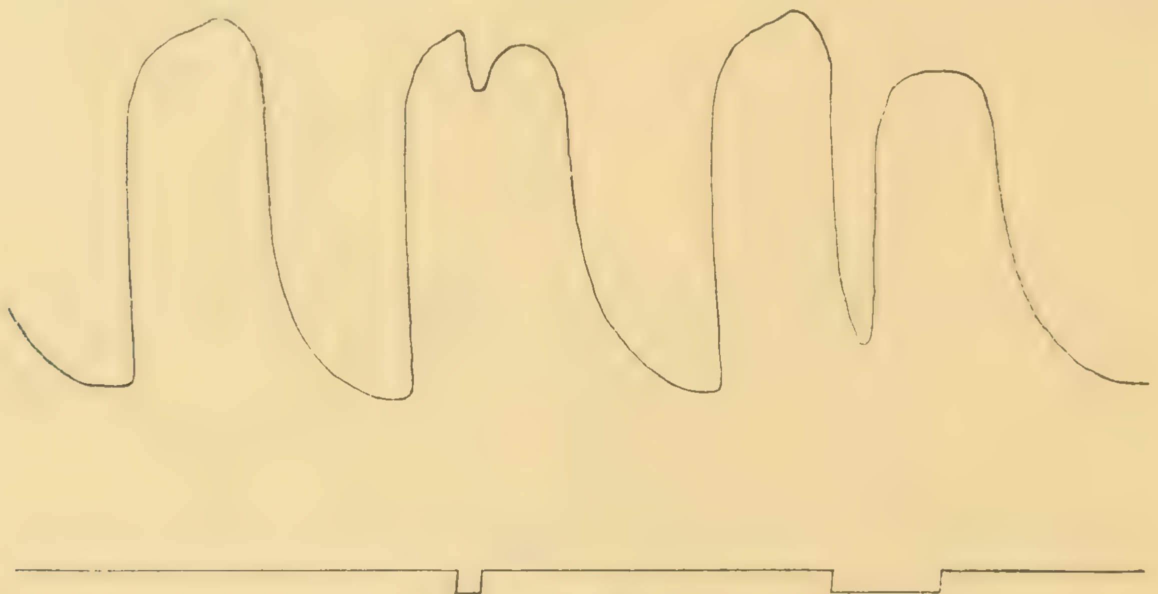


Fig. 3.

grösser wird gegen je weiter, das Ende der Inspiration die Vagusreizung mit derselben Stromstärke gemacht wird. (Fig. 2a, 2b.)

Wird die Vagusreizung während der Exspiration vorgenommen, so hängt das Resultat von der Art der Exspiration ab, d. h. ob sie aktiv oder passiv ist. Wenn sie aktiv ist, so beobachtet man folgendes. Im Beginne der Exspiration ruft die Vagusreizung nur eine sehr kleine exspiratorische Bewegung hervor, nicht selten aber bleibt sie vollständig wirkungslos. Je weiter jedoch gegen das Ende der Exspiration die Anbringung des Vagusreizes verlegt wird, um so stärker ist der Effect der Vagusreizung (Fig. 3). Zu bemerken ist, dass beim Hunde die Exspiration sehr oft aktiv (öfters im Anfange passiv und später aktiv) wird nach Isolirung der Medulla oblongata. Die aktive Exspiration wird von einem besonderen Zentrum geleitet, welches in der Medulla oblongata liegt und welches

von einem Hemmungszentrum in den vorderen Vierhügeln gehemmt wird*, wie das Inspirationszentrum von einem Hemmungszentrum, welches in den hinteren Vierhügeln existiert. Dieses Zentrum wird also bei seiner Tätigkeit refraktär, wie das Inspirationszentrum, wenigstens im Beginne seiner Tätigkeit.

Wenn aber die Exspiration ausgesprochen passiv ist, so können geringere Reize eine Inspiration einleiten, immerhin aber wächst die Wirksamkeit eines gleich starken Reizes mit dem Fortschreiten der Exspiration. Nur wenn das Zentrum ganz erschöpft ist, wie es nahe dem Ende des Lebens eines lange Zeit dem Versuche unterworfenen Tieres der Fall ist, ruft die Vagusreizung zu jeder Exspirationszeit eine Inspiration hervor, welcher aber sofort wieder eine Exspiration folgt. (Fig. 4.)

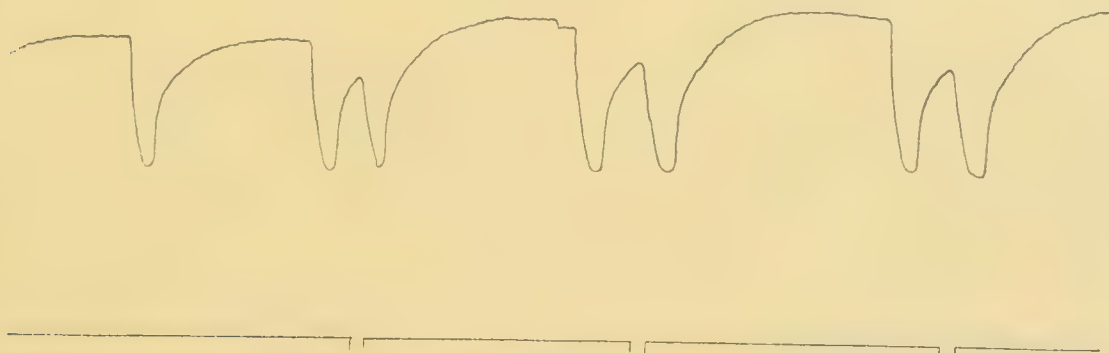


Fig. 4.

Es folgt aus alledem, dass sowohl das Inspirationszentrum, wie das Zentrum der aktiven Exspiration periodenweise refraktär, d. h. widerstandsfähig gemacht werden. Der Widerstand gegen Reize wird kleiner, wenn die Energie der Zentren abnimmt, wie es am Ende der Inspiration, oder der aktiven Exspiration, der Fall ist. Während der passiven Exspiration (Erschlaffung der Inspiratoren) nimmt die inspiratorische Energie des Zentrums mit dem Fortschreiten derselben zu.

Ein Refraktärstadium ist auch für andere Zentren erwiesen. So haben die Untersuchungen von Richet und Broca für die motorische Zone der Grosshirnrinde ein Refraktärstadium von 0,1″ ergeben. Für das Zentrum des Lidschlages hat Zwaardemaker ein Refraktärstudium von 0,5—0,1″ gefunden. Der

* R. Nikolaides. Die Lehre von der zentralen Ateminnervation. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1905.

reflektorische Lidschlag nach optischer Reizung tritt nicht hervor, wenn der zweite Reiz in einem kürzerem Zeitreume als 0,5—0,1″ nach dem ersten stattfindet.

Die refraktäre Periode des Atemzentrums ist unter den genannten Bedingungen sehr deutlich ausgesprochen. *Es versteht sich nun von selbst, dass ein zentrales Organ, wie das Atemzentrum, welches die Fähigkeit besitzt, die gleichen Reize periodenweise einzulassen und periodenweise ganz auszuschliessen, bereits ein rhythmisch arbeitendes Organ ist.*

Die automatische Tätigkeit des Atemzentrums wird gewöhnlich als eine periodische Erregung durch das Blut gedeutet, und wie der künstliche Vagusreiz sowohl inspiratorisch wie inspirationshemmend wirkt, so kann für den Blutreiz die doppelte Wirkung angenommen werden, nämlich die Fähigkeit, sowohl Erregung wie Hemmung je nach dem Zustande des Zentrums zu bewirken, und trotz dem konstanten Reize eine rhythmische Bewegung hervorzurufen. Es wäre aber möglich, dass die periodische Entstehung der Erregung im Atemzentrum, ähnlich wie im Herzen, eine Funktion des Organs selbst ist, welches, wie die Muskelsubstanz, mit der Fähigkeit zu automatischer Erregung durch den Ernährungsreiz begabt ist, die dann durch die chemische Beschaffenheit und Temperatur des Blutes verändert wird. Zwischen beiden automatisch tätigen Organen, dem Herzmuskel und dem Atemzentrum giebt es gewisse Änlichkeiten. Wie der Herzmuskel während seiner Tätigkeit refraktär ist, so ist auch das Atemzentrum, wie schon bewiesen, während seiner zunehmenden Tätigkeit oder der aktiven Phase d. h. der Inspiration refraktär. Wie der Herzmuskel im Stadium der abnehmenden Tätigkeit, je mehr dieses fortschreitet, desto reizbarer ist, so auch das Atemzentrum während seiner passiven Phase d. h. während der (passiven) Exspiration. Je mehr die Exspiration fortschreitet, um so kleinere Reize sind nötig um die Exspiration hervorzurufen.

Für die Auffassung, dass die Ursache der periodischen Tätigkeit des Atemzentrums in ihm liegt, sprechen, wie mir scheint, folgende Tatsachen.

Das Atemzentrum kann unter Umständen periodisch arbeiten, noch einige Zeit nachdem die Blutzirkulation aufgehört hat. Wird das Atemzentrum unter abnorme Verhältnisse versetzt, wie solche sich z. B. ergeben nach medianer Spaltung der

Medulla oblongata und Durchschneidung des einen Vagus, so findet es sich wieder zu Recht, d. h. arbeitet rhythmisch,[1] was nicht der Fall sein würde, wenn die Ursache seiner periodischen Tätigkeit nicht in ihm läge und nur vom Blut abhängig wäre.

*

Von den höheren Tieren gehen wir zu den niederen über. Bei den Amphibien soll nach den Versuchen von KROPEIT[2] der Gasgehalt des Blutes keinen Einfluss auf die Auslösung der Atembewegungen haben. Ein in eine reine Kohlensäure-atmosphäre versetzt, zeigt nach KROPEIT nicht die er Frosch für die höheren Wirbeltiere charakteristische Dyspnöe. Dem gegenüber muss ich bemerken, dass nach Versuchen an Fröschen, welche ich mit meinem Assistenten Dr. MENEGAKIS gemacht habe, und welche nächstens veröffentlicht werden, Dyspnöe auch an diesen Tieren zu Stande kommen kann. Wenn man beide Lungen exstirpiert und die gesamte Körperhaut abzieht, kommen starke Atembewegungen mit geöffnetem Munde zum Vorschein, welche von langen Intervallen unterbrochen werden, bei welchen die Atembewegungen sistiert sind. Das beweist, dass Mangel an O und Anhäufung von CO_2 im Blute die Atembewegungen bei diesen Tieren hervorrufen können, dass aber der Atemrhythmus durch Reize von der Peripherie stark beeinflusst wird.

Bei den Fischen hängt die Zahl der Respirationen nach den Versuchen von SCHÖNLEIN und WILLEN[3] von der Wassermenge ab, welche den Tieren zugeführt wird. Das ist durch folgendes Experiment festgestellt. Es wurden Schläuche in beide Spritzlöcher der Versuchstiere (Torpedo und Scyllium) hineingesteckt und der eine mit einem mit Wasser gefüllten Druckgefässe, der andere zur Registrierung der Atembewegungen mit einer MAREYschen Trommel verbunden. Nach der Menge des zugeführten Respirationswassers waren mehrere Atemtypen zu beobachten. Floss das Wasser langsam, so war die Zahl

[1] R. NIKOLAIDES. Über die Innervation der Atembewegungen. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1907.

[2] KROPEIT. Die Kohlensäure als Atmungsreiz. Pflügers Arch. Bd. 73, 1898, S. 438—441.

[3] SCHÖNLEIN und WILLEN. Beobachtungen über Blutkreislauf und Respiration bei einigen Fischen (Zeitschrift f. Biologie Bd. 32, 1895, S. 531—547).

der Respirationen gering, floss es aber schneller, so vermehrten sich die Bewegungen bis zum Doppelten und noch weiter. Bei zu starkem Zufluss hören die aktiven Bewegungen schliesslich auf und es tritt Abwehr, Speien und dauernde Öffnung des Maules ein. Wird der Zufluss ganz unterbrochen, so entstehen noch wenige teils schwache, teils krampfhafte Exspirationen bei ausgeprägten Inspirationen, ist aber das letzte Wasser ausgepresst, so tritt vollkommener (und zwar passiver) Atemstillstand ein.

Aus diesen Versuchen schliessen die Verfasser, dass bei den Fischen die Ursache der Atembewegungen wahrscheinlich an der Peripherie zu suchen sei. Eine zentrale Ursache derselben ist noch dadurch unwahrscheinlich gemacht, dass die Atmung der Tiere mit ausgekochtem (also O-freien) Wasser über zwanzig Minuten unterhatlen werden kann, ohne dass sich Zeichen von Dyspnöe einstellen. Ausserdem geht die Atmung bei der Verblutung im alten Tempo weiter.

Diese Angaben von Schönlein und Willen sind von Bethe* bestätigt. Ausserdem hat dieser Autor die von ihnen gelassenen Lücken ausgefüllt, indem er nicht nur ausgekochtes Wasser, sondern auch kohlensäuregeschwängertes und sauerstoffgesättigtes Wasser zuleitete. Er hat beobachtet, dass weder Sauerstoffmangel resp. Kohlensäureanhäufung Dyspnöe hervorruft, noch Sauerstoffreichtum Verlangsammung der Respiration erzeugt. Er schliesst daraus, dass die Respirationsbewegungen der Fische (speziell der Selachier) nicht durch chemische Reize des Zentralnervensystems verursacht werden. Der Gasgehalt des Blutes, der bei den höheren Wirbeltieren eine so wichtige Rolle für den Mechanismus der Atmung spielt, ist hier ohne jeden Einfluss auf denselben.

Es fragt sich nun, was ist die Ursache des Atemrhythmus bei den Fischen? Da nach den Versuchen von Schönlein und Willen die Atembewegungen «durch andere Ursachen hervorgebracht werden, als durch eine chemische dyspnoische Reizung nervöser Medullar- oder Rückenmarkszentren, und vielmehr reflektorischer Natur sind», so wäre zu prüfen, ob der Atemrhythmus durch periphere Erregungen, etwa nach Art der *Selbststeuerung* zu Stande käme.

* Bethe. Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems, 1903. S. 395.

Von diesem Gedanken geleitet hat BETHE an Haien beide Vagi durchschnitten. Die Tiere atmeten noch vollkommen rhythmisch. Hieraus ging bereits hervor, dass der Vagus nicht allein derjenige Nerv sein konnte, durch den die angenommenen peripheren Reize zum Zentralorgan geleitet werden. Der Vagus spielt aber bei diesen Tieren eine grosse Rolle als Vermittler von Atemreizen, besonders von solchen hemmender Natur, was aus Versuchen hervorgeht, bei denen Haie vor und nach der Vagotomie auf Atemhemmung untersucht wurden. Während nämlich bei Normaltieren sofort Atemstillstand eintritt, wenn das Seewasser mit Süsswasser oder mit karbolhaltigem Wasser vertauscht wird, atmen die vagotomierten Tiere zunächst ganz ruhig weiter und stellen die Atembewegungen erst nach zwanzig Sekunden und mehr ein. Eine Erklärung des Atemrhythmus durch die Vagi kann also nicht gegeben werden.

Zum Zentralorgan werden aber von den Kiemenbögen Reize zugeleitet nicht nur durch den Vagus, sondern auch durch andere rezeptorische Bahnen. Alle diese hat BETHE ausgeschaltet, indem er dem Seewasser, mit dem ein Hai respiriert wurde, 0,25% Cocainchlorhydratlösung zusetzte.

Bei Ausschaltung der peripheren rezeptorischen Endigungen der Kiemen und der Mundschleimhaut durch Cocain, wird nach BETHE die Atmung aufgehoben. Daraus schliesst BETHE, dass die Atmung der Fische (Haie) allein durch periphere Reize verursacht wird.

Zusammengefasst ergibt sich aus den Versuchen von BETHE sowie aus der von SCHÖNLEIN und WILLEN festgestellten Tatsache, dass die Respiration bei Abschneidung der Wasserzufuhr aufhört, dass die Atmung der Fische durch Reize von der Peripherie geleitet wird, und dass die periphere Ursache der Atmung der Haie wenigstens zum Teil in einem kontinuierlichen Reiz besteht, der hier dieselbe Rolle spielen würde, wie der zentrale Blutreiz bei den höheren Wirbeltieren.

Diesen Angaben von BETHE, wonach die Atmung der Fische nicht durch den Gasgehalt des Blutes reguliert wird, stehen neuere Versuche gegenüber. So nimmt WESTERLUND * eine auto-

* WESTERLUND. Studien über die Atembewegungen der Karausche mit besonderer Rücksicht auf den verschiedenen Gasgehalt des Atemwassers. Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 88. S. 263—280.

matische Wirksamkeit des Atemzentrumsan, konstatiert aber in Versuchen, dass die Atemtätigkeit durch Reize von der Peripherie, z. B. mechanische, wie Wechsel des Mediums, in dem das Tier sich befindet, beinflusst werden kann. Zu derselben Ansicht führen auch die Experimente von VAN RYNBERK,[1] ISHIHARA,[2] BABÁK und DEDEK,[3] BABÁK und FOUSKA[4] und anderen.

Es soll auf diese Frage nicht näher eingegangen werden. Denn für meinen Zweck, welcher die Erklärung des Atemrhythmus bei konstantem Reize ist, ist es ganz gleichgültig, ob dieser Reiz seinen Angriffspunkt am Zentrum, wie es bei den höheren Tieren der Fall ist, oder an der Peripherie hat, wie es von vielen für die niederen Tiere angenommen wird.

BETHE, welcher der Ansicht ist, dass die Atmung der Fische von der Peripherie reguliert wird, nimmt, um die Umwandlung des konstanten peripheren Reizes bei den niederen Wirbeltieren in die rhythmisch alternierende Reizung der Atemmuskeln zu erklären, seine Zuflucht zu der von Rosenthal (1862) aufgestellten Theorie, dass in den Atemzentren ein Widerstand vorhanden sei, der nur zeitweise durchbrochen wird und zwar durch Reize, welche peripher angreifen und kontinuierlicher Natur sind. Dadurch scheint nach BETHE die Möglichkeit vorhanden zu sein, die Atembewegungen den Summationserscheinungen anzunähern, bei welchen bekanntlich kleine, an und für sich unwirksame Reize sich summieren können, um schliesslich zu einer Auslösung zu führen.

Da es aber für den Effekt auf dasselbe hinauskommt, ob der Widerstand dadurch durchbrochen wird, dass ein kontinuierlicher Reiz von der Peripherie her zugeleitet wird (wie bei der Atmung der Haie) oder ob eine konstante, in den Zentralorganen selbst gelegene Ursache den Widerstand von Zeit zu Zeit aufhebt, so ist es nach BETHE möglich, auch bei

[1] VAN RYNBERK. Recherches sur la respiration des poissons. Arch. ital. de Biol. T. 14, 1906.

[2] ISHIHARA. Bemerkungen über die Atmung der Fische. Zentralblatt f. Physiol. Bd. 20 Nr. 5, 1906.

[3] BABÁK und DEDEK. Untersuchungen über den Auslösungsreiz der Atembewegungen bei Süsswasserfischen. Pflügers Arch. für d. ges. Physiol. Bd. 119, S. 483—525.

[4] BABÁK und FOUSKA. Untersuchungen über den Auslösungsreiz bei Libellulidenlarven und Arthropoden überhaupt. Ebenda, S. 530—584.

den höheren Tieren die Respirationsbewegungen als Summationserscheinungen aufzufassen. «*Soweit*, sagt BETHE, *die rhythmische Bewegung der Atmung auf einer kontinuierlichen Ursache beruht, handelt es sich um eine Summationserscheinung und nicht um eine automatische den Reflexbewegungen fremd gegenüber stehende und geheimnissvolle Eigenschaft der Ganglienzellen.*»

Der Widerstand in den Atemzentren ist das, was wir heute refraktäre Periode nennen, welche wahrscheinlich in Zusammenhang steht mit dem Verbrauch von aufgespeicherter Energie während der Tätigkeit, wie das während der Inspiration der Fall ist. Wir müssen annehmen, dass auch bei den niederen Tieren eine refraktäre Periode des Atemzentrums existiert. Wenn auch die peripheren Reize durch Summation wirken, wie bei den Reflexerscheinungen, ohne die Annahme einer refraktären Periode des Atemzentrums kann der Rhythmu der Atembewegungen nicht erklärt werden, und in der Tat hat BETHE für die Selachier bewiesen, dass eine refraktäre Periode des Atemzentrums existiert. Werden während der kokainapnöe zwei mechanische Reize kurz hintereinander angesetzt, so ruft nur der erste eine Kontraktion des Kiemenkorbes hervor. Damit auch der zweite Reiz wirksam sei, muss eine gewisse Zeit vergangen sein. Bei andauernder tetanisierender Reizung der Brust tritt keine andauernde Exspirationsstellung ein, sondern es alternieren (ziemlich unregelmässig) Exspirationen und Inspirationen. Es besteht also nach jeder Respirationsbewegung ein ausgesprochenes Refraktärstadium.

Die Ursache des Rhythmus bei den niederen Wirbeltieren ist also dieselbe, wie bei den höheren. Bei diesen ist die Angriffsstelle des Reizes von der Peripherie, den Bedürfnissen entsprechend, ins Zentrum gerückt. Ob aber bei diesen Tieren die periodische Erregung durch das Blut vermittelt wird, oder ob sie, ähnlich wie im Herzen, eine Funktion des Organs selber ist, die dann durch die chemische Beschaffenheit und Temperatur des Blutes verändert wird, ist fraglich. Das, was für die letztere Ansicht spricht, ist schon früher mitgeteilt.

Accord sur la méthode pour l'étude de l'alimentation dans les différentes classes sociales.

Par PIETRO ALBERTONI et PIETRO TULLIO (Bologne).

Au VI[e] Congrès International de Physiologie (Bruxelles 1904), M. ATWATER engagea tous les physiologistes qui s'étaient occupés tout particulièrement de l'alimentation dans les classes sociales, à se mettre d'accord sur la manière de procéder dans ces recherches. Mais de tout ce qui avait été convenu de faire dans ce congrès, il faut avouer que bien peu de choses ont été faites ; pour cela nous renouvelons la proposition de M. ATWATER, et, afin de pouvoir arriver plus facilement à une entente décisive, nous allons préciser exactement notre idée.

A l'aide de nombreuses recherches faites au cours du siècle dernier, nous sommes arrivés aujourd'hui à la connaissance des lois fondamentales qui règlent les phénomènes nutritifs dans les organismes vivants, tandis que nos connaissances sur les phénomènes alimentaires qui regardent les hommes réunis en société civile sont incertaines et contradictoires. On discute continuellement sur la quantité de calories nécessaires à l'homme pour son intégrité organique et pour le plein développement de ses énergies individuelles ; sur l'importance des substances albuminoïdes, soit végétales soit animales dans la diète ; sur l'importance des substances alcooliques comme alimentation et sur bien d'autres questions : cela dépend qu'il a toujours manqué, jusqu'à présent, une claire vision de la méthode à suivre dans ces recherches. Les physiologistes, influencés par VOIT, ont considéré les problèmes de l'alimentation trop simplement, ayant réduit cette étude presque à la seule recherche des variations pondérales des premiers éléments constitutifs de l'organisme. Tout au contraire, les phénomènes alimentaires chez l'homme sont tellement liés aux conditions de l'individu et du milieu où il vit, qu'ils ont de nombreux rapports non seulement avec les fonctions plus élevées de l'organisme, mais aussi avec les phénomènes

moraux et sociaux. C'est donc une erreur de vouloir juger de la valeur des aliments complets et des principes alimentaires, sans tenir compte de ces phénomènes qui leur ajoutent une particulière et parfois capitale importance.

Voici pourquoi ces problèmes ne peuvent être résolus qu'au moyen d'expériences pratiquées directement sur des individus vivant dans leur milieu naturel et remplissant leurs occupations habituelles, en tenant compte non seulement des variations qui s'accomplissent dans le rechange matériel, mais aussi de celles qui se font dans tout l'organisme.

Déjà en 1890, M. Albertoni appela l'attention des savants sur les rapports qui courent entre les phénomènes sociaux et les phénomènes physiologiques.[1] Et en parlant des trois grands problèmes ou des nécessités physiologiques de l'homme, c'est-à-dire l'*alimentation, le travail* et le *besoin sexuel*, il frayait la route à suivre pour arriver à une solution expérimentale. Dans les années suivantes il étudia avec M. Novi l'alimentation des paysans[2] et des classes bourgeoises[3] italiennes.

Après cela, il contribua avec M. Rossi à faire connaître la valeur des albumines animales,[4] et présentement il travaille à une étude sur l'importance que l'alcool a sur les individus dédiés aux travaux manuels. A l'Institut de Bologne, M. Tullio étudia la différence entre l'alimentation de froment et l'alimentation de maïs.[5]

[1] P. Albertoni. La Fisiologia e la questione sociale. Discours académique. 1890 Bologne. Traduction française dans la Revue Scientifique. Tome 47, 1891, No 8.

[2] P. Albertoni et J. Novi. Du régime nutritif du paysan italien. Arch. ital. de Biol. t. XXI. 349, 1894. Mémoires de la R. Académie des Sciences de l' Institut de Bologne 26 — XI — 1893, Pflüger's Arch. Bd 56, 1894.

[3] P. Albertoni et J. Novi — Sul bilancio nutritivo d'una famiglia borghese. Mémoires etc. 26 — IV — 1896.

[4] P. Albertoni et J. Rossi. Ricerche sul valore comparativo del cibo vegetale e del cibo animale e sul bilancio minimo proteico. Memorie etc. T. V. (Serie VI.) 23 — II — 1908. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Supp. Bd. Schmiedeberg Festschr. 1908. (Die Wirkung des Fleisches auf Vegetarianer S. 29).

[5] Tullio. Il Pane e la Polenta nella alimentazione del contadino italiano. — «Ramazzini» 1907 — I. — No. 5. P. Albertoni et F. Rossi. Bilan nutritif du paysan des Abruzzes et ses conditions physiologiques, psychologiques et économiques. Arch. it. de Biol., T. XLIX, 241, 1908. Memorie etc. Tome IV (Série VI), 9, XII, 1906.

Mais tous nos travaux ne sont que des tentatives pour faire prévaloir une idée que nous croyons juste, car les difficultés à resoudre sont si grandes que l'initiative individuelle ne suffit pas: il faut une action concorde et l'aide des gouvernements, car la route à parcourir est longue.

a) Premièrement: *il est nécessaire d'élaborer les méthodes pour parvenir à faire une analyse chimique rapide et exacte des aliments tels qu'ils sont consommés par les hommes.*

Nous étant aperçus que la manière de déterminer la composition des mets par des échantillons était fausse et sujette à un jugement individuel, nous avons adopté le procédé de remonter à la composition des mets moyennant l'analyse des denrées alimentaires qui servent à les préparer.

Un tel procédé simplifie les expériences et permet une plus grande précision. Les diètes, et surtout celles des classes agricoles, sont composées dans leurs traits essentiels d'un nombre très limité de denrées alimentaires. La diète des paysans des Abruzzes, sur laquelle M. Albertoni a pratiqué ses expériences, est formée presque exclusivement de maïs, de fèves, de légumes, de bouts de navets et d'huile, qui sont tous des produits qu'ils tirent directement du sol qu'ils cultivent. Les autres éléments (sel, poivre, cornichons etc.) entrent pour une si petite quantité dans la composition des mets, que leur analyse directe peut être omise, en usant les données des tables de König.

En préparant la quantité de denrées suffisante pour toute l'expérience, celle-ci peut être prolongée pendant des mois en ne résiduant que la détermination analytique des fèces et des urines. On peut, en effet, pour la plus grande partie des mets, mesurer pendant la préparation la quantité des denrées qui les compose. Et on peut aussi, par de légers artifices qui ne changent en rien le caractère des mets, faire en sorte que chaque individu prenne la quantité qui plus lui plaise et que cette quantité soit dans sa composition tout-à-fait pareille au reste des mets. Mais si pour quelques denrées alimentaires nous connaissons les méthodes qui nous permettent de déterminer avec grande précision les principes alimentaires qui les composent, pour beaucoup d'autres nous sommes bien loin d'en pouvoir dire autant.

Et plus on évitera des causes d'erreur dans la prépara-

tion des mets, dans leur cuisson, leur division etc. en arrivant comme cela à une plus grande précision, plus subtiles seront les variations relevées par l'expérimentation et par conséquent la méthode pourra s'étendre à un plus grand nombre de preuves.

b) Arrivés à une exacte évaluation de la composition des mets, on passe à la détermination de la diète de la classe dont on étudie l'alimentantion. Nous croyons que la meilleure méthode est celle de *déterminer directement l'échange matériel d'un certain nombre de familles, types de toute la classe.* Les seuls individus sains et adultes seront admis à cette expérience ; la difficulté sera à savoir quelle famille pourra le mieux représenter la classe. Cette difficulté est moindre pour les classes ouvrières, particulièrement pour les classes agricoles où le type de l'alimentation est presque le même pour tous, selon les différentes régions ; la quantité seule varie mais en des limites restreintes, et cela vient compensé par le nombre des individus : la quantité et la qualité des mets sera constante ainsi que la façon dont l'organisme en fera usage. Le bilan sera continué pendant six jours sans discontinuer.

c) La diète étant étroitement liée aux conditions de l'individu et du milieu où il vit, *les personnes sur lesquelles on expérimentera doivent rester dans leurs conditions naturelles de milieu et dans leurs habituelles occupations.* Toutes les autres fonctions dépendant de l'alimentation, on doit par conséquent ajouter *au bilan matériel toutes les données sur l'état somatique et fonctionnel* et sur *la valeur sociale des individus ;* c'est-à-dire, d'une part : *la force, le poid, la stature, les caractères du sang* etc. ; de l'autre : *la richesse et la culture.*

d) Une fois la diète déterminée, on tâchera de connaître *la valeur respective des aliments* et *des différents principes alimentaires, moyennant l'expérience directe sur les individus* en *ôtant, ajoutant ou substituant une partie de leur diète avec de nouveaux éléments et déterminant ensuite les modifications qui auront lieu non seulement dans l'échange matériel mais aussi dans la nature des liquides circulants* et *dans la constitution et le fonctionnement des organes végétatifs, psychiques et moteurs.*

Pour essayer la valeur des aliments on choisira les caté-

gories d'individus qui se prêtent le mieux à l'expérience. Ainsi pour essayer la valeur des albumines animales, M. Albertoni donna de la viande à des paysans qui se nourrissaient depuis un temps incalculable de végétaux. Il créait ainsi dans les conditions de leur alimentation un facteur tout-à-fait nouveau. Pour essayer la valeur de l'alcool il donna aux paysans un litre de vin à chacun, pendant qu'ils étaient occupés à des travaux fatigants dans les champs. Tous les 15 jours on procédait à un examen de tous les facteurs susnommés, jusqu'à ce que les résultats fussent constants.

Nous croyons que de cette manière on parviendra à résoudre ces problèmes alimentaires qui sont intimement liés aux phénomènes sociaux. Avec l'observation et l'expérience directe nous arriverons à la connaissance des lois qui gouvernent l'alimentation des hommes réunis en société civile, et cette connaissance nous permettra de régler les phénomènes alimentaires qui sont pour le moment entièrement abandonnés à l'arbitre individuel.

Les deux tiers de la richesse sont absorbés par l'alimentation: on comprendra facilement l'utilité de cette réglementation qui se basant sur une connaissance plus exacte de la valeur des aliments nous conduira d'un côté, *à une alimentation plus convenable* et *plus économique* des individus qui sont nourris par l'Etat, comme les soldats, les prisonniers, les malades, et de l'autre, elle rendra meilleure la production et donnera lieu, moyennant *l'éducation*, la *culture*, *la législation* à une consommation plus saine et logique des aliments.

Tel est, selon nous, le problème que nous abandonnons entièrement à votre jugement; mais nous croyons fermement que pour le résoudre (et on ne peut pas mettre en doute son importance) il soit vraiment nécessaire de procéder tous d'accord, pour éviter la dispersion de tant d'énergies: et cet accord comprendra non seulement la *méthode générale*, mais aussi *tous les détails de l'expérimentation* et *la manière dont les analyses sont faites, et les résultats mis en vue*, pour en rendre plus facile la comparaison et la lecture. Il serait aussi très désirable que ces résultats soient divulgués par un Archive Spécial qui s'occupera de ces problèmes alimentaires et qui portera le nom de *Archives de Physiologie Sociale.*

Über die neuen Untersuchungsmethoden der Funktionen des Verdauungsapparates und die mit ihrer Hilfe gewonnenen Resultate.

Von W. BOLDYREFF (St.-Petersburg).

Von den wichtigsten physiologischen Systemen ist der Verdauungs-Apparat entschieden am leichtesten zugänglich. Seine Erforschung ist in einem gewissen Masse ohne operative Eingriffe möglich, mit Hilfe der letzteren kann man auch in seine entferntesten Winkel vordringen. Dadurch unterscheidet er sich z. B. vom Kreislaufapparat, vom Nervensystem usw., welche dem Physiologen gewissermassen ein «noli me tangere» zurufen. Deshalb sind gegenwärtig unsere Kenntnisse von den Funktionen gerade dieses Apparates detaillierter ausgearbeitet und vielseitiger als von den anderen Systemen. Ausserdem lassen sich die in diesem Gebiete gemachten Fortschritte viel leichter und bequemer auf die medizinische Praxis übertragen.

Hierin eben ist der Grund dafür zu suchen, weshalb die auf diesem Gebiete arbeitenden Physiologen und die praktischen Ärzte einander so nahe stehen, ein Verhältniss, wie es so eng und natürlich wohl auf anderen Gebieten zwischen Physiologen und Praktikern nicht existiert. Dabei zahlt die Verdauungsphysiologie nicht nur einen reichlichen Tribut der praktischen Medizin, nein, sie schöpft aus ihr wie aus einer unergründlichen Quelle immer wieder reichliche und kostbare wissenschaftliche Anregung.

Deshalb bin ich mit besonderem Vergnügen dem Wunsche des Präsidiums gefolgt, vor dieser hochangesehenen Versammlung über die neuesten Errungenschaften der Physiologie des Verdauungsapparates zu berichten. Hier hat in der letzten Zeit eine neue physiologische Methode die vorwiegende Anwendung gefunden, die Methode der operativen Vorbereitung der Versuchs-Tiere. Zwar ist die Idee einer solchen Vorbereitung schon sehr alt und vor vielen Jahren und zu verschiedenen Zeiten von einzelnen hervorragenden Forschern angewandt

worden, [Bassow[1] (1842) und Blondlot[2] (1843) — Magenfistel, Schwann[3] (1844) — Gallenblasenfistel, Thiry[4] (1864) — isolierte Darmschlinge, Heidenhain[5] (1879) — isolierter kleiner Magen], doch nur unsere Zeit hat das Verdienst, dieser Methode die gebührende Stellung gegeben zu haben und sie als gleichberechtigtes Glied den anderen biologischen Untersuchungsmethoden, den chemischen, mikroskopischen und den anderen angegliedert zu haben (Pawlow).[6]

Gehen wir zur Sache über.

Man kann die Verdauung als eine Reihe gesonderter Vorgänge betrachten, die sich zusammensetzt aus der Sekretionsarbeit der Verdauungsdrüsen und aus der motorischen Arbeit der längs dem ganzen Verdauungskanal verteilten Muskeln. Indem wir uns weiter in die Erforschungen des Verdauungsprozesses vertiefen, müssen wir die chemischen Vorgänge, welche bei der Verarbeitung der Nahrung stattfinden, betrachten und dann mit dem Resorptionsvorgang abschliessen.

Erlauben Sie mir deshalb zuerst in allgemeinen Zügen, Sie damit bekannt zu machen, wie es mit Hilfe der chirurgischen Methode gelingt, die Funktionen der einzelnen Organe des Verdauungsapparates näher zu erforschen und Ihnen dann über die, auf diese Weise gewonnenen neuen Resultate zu berichten.

Ich beginne meine Darlegung und will mich nach Möglichkeit an die anatomische Ordnung und das von mir eben angegebene Schema halten.

Wenn Sie die Funktionen der grossen Verdauungsdrüsen untersuchen wollen, die wie in einer grossen Fabrik enorme Vorräte von Flüssigkeit bereiten und in besonderen Röhren in den Verdauungskanal leiten, so verfahren Sie folgendermassen. Sie schneiden die Öffnung des Ausführungsganges der Drüse mit einem Stück der umgebenden Schleimhaut aus, präparieren sie ab, leiten sie nach aussen und nähen sie in die Hautwunde ein. Gewöhnlich ist nach 1—2 Wochen die Dauerfistel fertig.

So werden Fisteln der Speicheldrüsen, des Pankreas und des gemeinsamen Gallenganges angelegt und man erhält die Verdauungssäfte dieser Drüsen in ganz reinem Zustande.

Anders verhält es sich mit den kleinen Drüsen, z. B. mit den Magen- und Darmdrüsen. Hier ist es natürlich unmöglich die Ausführungsgänge zu isolieren. Deshalb isoliert man ein

Stück der mit diesen Drüsen versehenen Schleimhaut und leitet ihr Sekret nach aussen, indem man diesem Stück die Form eines Blindsackes oder eines Rohres gibt, dessen Ausführungsöffnung man nach aussen leitet. So werden Fisteln zur Gewinnung von Magen- und Darmsaft angelegt (isolierter kleiner Magen, Darmfisteln nach THIRY und THIRY VELLA.).

Um sich zu irgend einem beliebigen Abschnitt des Verdauungsrohres Zugang zu verschaffen, legt man in ihm eine gewöhnliche Fistel an, in die man meist eine Metallkanüle einheilt. So werden Oesophagus-, Magen- und Darm-Fisteln angelegt. Hierher kann man auch die Gallenfisteln rechnen.[6]

Diese Fisteln dienen zugleich auch zur Erforschung der motorischen Arbeit des Verdauungsapparates. Dank ihnen kann man feststellen, in welchem Zeitraum die aufgenommene Nahrungsportion in den betreffenden Abschnitt des Verdauungsrohres gelangt und wie lange sie in ihm verbleibt. So gestattet eine Magenfistel die Dauer der Magenverdauung zu bestimmen und den Vorgang der Entleerung des Mageninhaltes bei verschiedenen Nahrungssorten, Mengen und Kombinationen zu beobachten. Eine, am Ende des Dünndarmes angelegte Darmfistel erfüllt denselben Zweck in Bezug auf diesen Darmabschnitt usw. Diese Fisteln gestatten es auch, den Inhalt des Verdauungsrohres an beliebiger Stelle zu erhalten und zu untersuchen. Derartige Versuche sind in der letzten Zeit von einer ganzen Reihe von Autoren angestellt worden.

Ausser den beschriebenen existiert noch eine nicht geringe Menge anderer operativer Eingriffe, die einen mehr speziellen Charakter tragen oder bloss Variationen und Vervollkommnungen der beschriebenen darstellen. Hierher kann man die Isolierung des ganzen Magens nach FRÉMONT[7] oder nach PAWLOFF[8] rechnen, die Darmfistel LONDONS[9] usw.

Bevor ich den methodologischen Teil abschliesse, will ich noch auf die reichhaltigen Resultate hinweisen, die die Anwendung der Röntgenstrahlen in den Versuchen CANNONS[10] gezeitigt hat. Die Arbeiten dieses Autors haben uns viele neue Kenntnisse über die motorische Tätigkeit des Verdauungsapparates gebracht.

Die Methode LOCKES[11] der Untersuchung der Funktion des isolierten Organs — diese ungerechnet ihres jungen Alters so berühmte und noch viel mehr versprechende Methode — hat

in den Händen von MAGNUS[12] auch auf unserem Gebiete einen grossen Dienst geleistet, indem sie die Möglichkeit gab die Analyse der so komplizierten und wenig erforschten motorischen Tätigkeit des Verdauungsrohres in Angriff zu nehmen, und den Anteil zu bestimmen, welcher dabei den verschiedenen sie zusammensetzenden Geweben zukommt.

Endlich ist die alte vivisektorische Methode einerseits von GRÜTZNER[13] zur Untersuchung des Verdauungsvorganges im Magen angewandt worden und andererseits von BAYLISS und STARLING[14] benutzt worden, um die Reize kennen zu lernen, welche die sekretorische Tätigkeit der Pankreasdrüse anregen. Auch dabei sind neue wertvolle Tatsachen entdeckt worden.

Jetzt will ich einen flüchtigen Überblick über die mit dieser Methode sowohl von anderen Autoren als auch von mir gewonnenen Resultate machen und bei dieser Gelegenheit mir erlauben, den Plan weiterer zukünftiger Untersuchungen vorzuweisen.

Der Speichel ist natürlich die von allen Verdauungs-Flüssigkeiten bekannteste, man hat ihn vor allen anderen Verdauungssekreten kennen gelernt. Nichtsdestoweniger ist seine Bedeutung für die Verdauung noch lange nicht vollkommen geklärt und viele Seiten der Funktion der sie fabrizierenden Speicheldrüsen waren uns bis zur allerletzten Zeit ganz unbekannt. Doch haben uns die neuen Untersuchungsmethoden gestattet, ziemlich genau einige wichtige, hierher gehörende Tatsachen kennen zu lernen.

Wenn man einem Hunde wiederholt eine Flüssigkeit, wie z. B. eine ½% Soda-Lösung, oder irgend eine Säure eingiesst, so wird die Reaktion von Seiten der Speicheldrüse immer stärker, es wird immer mehr und mehr Speichel fliessen, so dass seine Menge im Verlaufe eines Tages das Doppelte, selbst das Dreifache der ursprünglichen Menge erreichen kann.

Wenn Sie derartige Versuche einige Tage der Reihe nach anstellen, so wird ein derartiges Anwachsen auch im Verlaufe dieser Tage bemerkbar sein. Unterbrechen sie aber ihre Arbeit, so werden Sie sehen, dass die Speichelmenge geringer wird und bei genügender Dauer der Unterbrechung wieder auf das ursprüngliche Mass zurückgeht.

Wie soll man sich eine derartige Hypersekretion erklären? Die Speicheldrüsen passen sich unstreitig den neuen

Verhältnissen an, sie beeilen sich, sozusagen, der zerstörenden Wirkung der in den Mund eingebrachten Flüssigkeit vorzubeugen. Dies ist ein Beispiel einer sich vor unseren Augen entwickelnden Anpassung. Das Beispiel ist sehr lehrreich. Ist aber das Bedürfniss einer verstärkten Tätigkeit der Speicheldrüse vorüber, wird mit dem Eingiessen sistiert, so ist auch die erhöhte Arbeitsfähigkeit der Drüsen überflüssig, sie verschwindet und alles kehrt zur Norm zurück.[15]

Doch wie verhält sich die Speicheldrüse in den Versuchen mit wiederholter Eingiessung nicht dieser ausserordentlich reizenden Stoffe, sondern ein und derselben Nahrung? Wird auch in diesem Falle die sich ergiessende Speichelmenge immer grösser werden? Das Experiment gibt darauf eine Antwort in direkt entgegengesetztem Sinne. Bei derartiger wiederholter Fütterung wird immer weniger und weniger Speichel sezerniert und seine Menge kann bis auf die Hälfte, sogar ein Drittel der ursprünglichen Grösse fallen. Eine Unterbrechung in den Versuchen ergibt dasselbe Resultat, d. h. die Menge des sezernierten Speichels kehrt wieder zur Norm zurück. In Vergleich mit dem vorhergehenden Versuche besteht aber der Unterschied, dass dort diese Menge geringer werden musste, um die Norm zu erreichen, hier muss sie umgekehrt wachsen.[16]

Von den zwei angeführten Versuchsreihen kann aus begreiflichen Gründen nur die letztere auch am Magen angestellt werden. Welches ist nun das Resultat? Es ist bemerkenswert, dass ein gleiches Sinken der sezernierten Saftmenge bei wiederholter Fütterung mit ein und derselben Nahrung auch an den Magendrüsen beobachtet wird. Ganz analog steigt auch nach einer Unterbrechung der Versuche die Sekretion des Magensaftes bis zur Norm. Somit haben wir ein allgemeines Gesetz gefunden, welches für die Sekretionsarbeit ganz verschiedener Drüsen Giltigkeit hat. Dieses Gesetz war den breiten Schichten des Publikums schon längst bekannt, doch in einer anderen Form. Jedem ist es bekannt, ein jeder hat es an sich selbst erfahren, dass ein und dieselbe Nahrung mit der Zeit einem überdrüssig wird. Jetz sehen wir, dass zwischen einer solchen Verminderung der angenehmen Geschmackempfindungen und der Absonderung des Magensaftes, wie auch des Speichels ein voller Parallelismus besteht. Wir sehen, dass es wichtig ist, in der Nahrung Abwechselung

zu machen, nicht nur der angenehmen Geschmacksempfindungen wegen, sondern hauptsächlich um unsere Verdauung nicht durch ein zu starkes Sinken der abgesonderten Magensaftmenge zu schädigen.[17]

Die Physiologie der Drüsen unterscheidet gegenwärtig zwei Typen ihrer sekretorischen Arbeit — der «reflektorischen» oder «nervösen» und der «automatischen» oder «chemischen» («humoralen»). Im ersteren Falle trifft der Reiz, wie bekannt, einen bestimmten Bezirk der Körperoberfläche und wird durch die entsprechende Kette von Nervenfasern und Zellen von weitem her auf eine bestimmte Drüse übertragen. Im zweiten Falle müssen im Körper bestimmte Stoffe gebildet werden, welche mit dem Blut in die Drüse gelangen, und sie zur sekretorischen Arbeit anregen, indem sie dieselbe direkt reizen.

Die Absonderung des Speichels und des Magensaftes erscheint im angeführten Beispiel als Typus eines sekretorischen Reflexes. Den hierbei sezernierten Magensaft hat man auch als «psychischen» oder «Appetit»-Saft bezeichnet, besser ist es ihn «reflektorischen» Saft zu nennen.

Wenden wir uns jetzt zum zweiten Typus der Sekretionsarbeit. Die von uns aufgenommene Nahrung, z. B. Fleisch enthält gewisse Stoffe — in diesem Falle Extraktivstoffe, welche unter Einwirkung der Verdauungssäfte in Lösung gehen, ins Blut resorbiert werden, mit ihm zirkulieren und in die Magendrüsen gelangen. Diesen Stoffen kommt die Fähigkeit zu, die Magendrüsen zur Tätigkeit anzuregen.[18] Hier ist es notwendig noch eine fehlende Phase zu ergänzen, ein bisher unberücksichtigtes, doch wichtiges Detail. Durch die Versuche von Edkins[19] und Gross[20] ist festgestellt worden, dass eine solche Resorption nur im Pylorusteil des Magens stattfindet und dass hier die resorbierten Stoffe auf ihrem Wege in der Tiefe der Schleimhaut einer besonderen Substanz begegnen — dem «Magensekretin» — welche sie mit sich in das Blut fortreisst. Dieser Substanz wird eigentlich die safttreibende Wirkung auf die Magendrüsen zugeschrieben.

Ausser den Extraktivstoffen des Fleisches wirken auf diese Weise noch die Produkte der Eiweissverdauung.

Das Prinzip der Sekretinwirkung gewisser Stoffe auf die Drüsen ist zuerst nicht für die Magendrüsen, sondern für die Pankreasdrüse in den gemeinsamen Versuchen von Bayliss und Starling[21] entdeckt worden. Diese Autoren haben fest-

gestellt, dass bei Einführung von Salzsäure in eine isolierte, mit dem übrigen Körper nur durch die Gefässe verbundene Darmschlinge immer Absonderung von Pankreassaft sich beobachten lässt. Einführung eines Auszuges der Darmschleimhaut in Salzsäure ruft auch Pankreassaft-Sekretion hervor, während der Salzsäure allein diese Fähigkeit nicht zukommt. Auf Grund dieser Tatsachen nehmen die Autoren an, dass die Salzsäure in der Darmschleimhaut mit einer bestimmten Substanz, dem «Pankreas-Prosekretin» zusammentrifft, es in «Pankreassekretin» verwandelt und mit sich ins Blut mitreisst. Dieses «Sekretin» besitzt die Fähigkeit, die Sekretion des Bauchspeichels anzuregen.

Wenn man die «reflektorische» Magensaftabsonderung mit der «chemischen» vergleicht, so bemerkt man einen gewissen Unterschied. Im letzteren Falle hat die wiederholte Einführung des Reizmittels keinesfalls eine Verminderung des sekretorischen Effektes zur Folge. Dieser Tatsache kommt, wie mir scheint, eine gewisse Bedeutung für die praktische Medizin zu.

Die Magenverdauung hat eine grosse Bedeutung, denn wenn sie gestört ist, leidet der gesamte Verdauungsprozess und selbst der gesamte Organismus nimmt grossen Schaden. Die Magenverdauung ist von der Magensaftsekretion abhängig. Bei Appetitlosigkeit oder Appetitmangel, wenn die Versuche ihn zu heben und dadurch die Absonderung von «reflektorischem», oder «psychischem» Saft zu fördern misslingen, ist noch nicht alles verloren, wie man früher annahm. Denn wir können noch die «chemische» Phase der Magensaftsekretion beeinflussen. Zu diesem Zweck muss man eine flüssige, den Magen nicht belastende, für die Resorption vorbereitete und an Extraktivstoffen reiche Nahrung aussuchen, z. B. Fleischbrühe oder noch besser Fischsuppe.[22]

Jetzt kommt das allerwichtigste und am kompliziertesten Zusammengesetzte von den Verdauungsreagentien — der Pankreassaft an die Reihe. Es ist bekannt, dass er die Fähigkeit besitzt, die drei wichtigsten Bestandteile der Nahrung: sowohl die Eiweisstoffe, als auch die Fette und Kohlenhydrate zu verdauen; es ist auch bekannt, dass er für sich allein diese Arbeit zu leisten entweder überhaupt nicht oder bloss in geringem Grade vermag, dass er die Fähigkeit die Eiweissstoffe zu spalten nur durch die Mitwirkung des Darmsaftes erlangt, die Fette nur bei Mitwirkung der Galle spaltet. Wir

wollen uns nicht bei diesen alten Tatsachen aufhalten, sondern zu den neueren Resultaten übergehen.

Für die Sekretion des Pankreassaftes sowie auch für diejenige des Magensaftes, ist es gelungen, ebenfalls zwei und zwar ganz entsprechende Mechanismen zu entdecken. Der eine ist ein Sekretions-Mechanismus, der auf einem chemischen (oder humoralen) Vorgang beruht. Der andere, welcher sich dem reflektorischen Typus nähert, arbeitet mit Hilfe des Nervensystems. Eine direkte elektrische Reizung des n. vagus ruft bei einer bestimmten Versuchsanordnung immer Absonderung von Pankreassaft hervor. Doch da in demselben Nervenstamm auch die Pankreassaftsekretion hemmende Fasern[23] enthalten sind, ist dieses Experiment vielen Forschern nicht gelungen, weswegen sie geneigt waren, eine Sekretionswirkung des n. Vagus auf die Bauchspeicheldrüse vollkommen zu leugnen. Doch ist dies ein so einfacher und demonstrativer Versuch, dass wir ihn immer während der Vorlesung den Studenten zeigen können.[24]

Sehr interessant und wichtig ist für die Physiologie folgende Zusammenstellung: Der mit Hilfe des Nervenmechanismus sezernierte Magensaft (der «psychische» oder «reflektorische» Saft) ist immer an Fermenten reich, während derselbe Saft, wenn er mit Hilfe der Erreger der «chemischen» Sekretion (des Magensekretins) gewonnen wurde, arm an Fermenten ist.

Es erweist sich, dass dasselbe Verhältnis auch beim Pankreassaft sich beobachten lässt. Die Wirkung des nervösen Mechanismus hat die Sekretion eines konzentrierten, eine grosse Menge Fermente enthaltenden Saftes zur Folge, während unter der Einwirkung der «chemischen» Sekretionserreger (des Pankreassekretins) ein dünnflüssiger Bauchspeichel mit geringem Fermentgehalt sezerniert wird.[25]

Dieses kostbare Verdauungssekret, als dessen Wirkungsgebiet bisher bloss der Dünndarm galt, hat, wie die neuen Forschungsergebnisse beweisen, einen bedeutend weiteren Wirkungskreis. Unter gewissen Bedingungen finden wir dieses Sekret beständig auch im Magen. Wenn man grosse Fettmengen allein, oder mit anderer Nahrung zusammen in den Magen einbringt, so strömt dorthin der Pankreassaft in grosser Menge und es findet im Magen eine typische Darmverdauung statt. In einem solchen Falle werden Sie dort auch die ener-

gischen Gehilfen und beständigen Begleiter dieses Verdauungsreagens finden, nämlich die Galle und den Darmsaft.[26] Aus dem Magen können Sie nun den Pankreassaft in reinem Zustande leicht gewinnen und untersuchen.

Wir haben somit ein neues Mittel gewonnen, um über die Funktion der Bauchspeicheldrüse zu urteilen, also folglich auch über ihren Zustand, ob sie gesund oder krank ist und wie schwer ihre Erkrankung ist.[27]

Wenden wir uns zum zweiten Fall, wenn ein Übertritt von Pankreassaft in den Magen stattfindet. Nehmen wir an, es sei im Magen Überschuss an Säure vorhanden. Es wird bestimmt dorthin Pankreassaft in reichlicher Menge einströmen, wenn Sie 200 cc 0,5% HCl-Lösung eingiessen oder eine gleiche Menge Magensaft, der eine annähernd entsprechende Azidität besitzt und nicht selten sich im Magen in einer solchen oder noch grösseren Menge ansammelt. Der Dünndarm ist ein überaus zartes, und allen Reizen gegenüber höchst empfindliches Organ. Wenn Sie eine derartige Säuremenge z. B. in eine isolierte Darmschlinge eingiessen, so rufen Sie dadurch Ulzeration und Blutung an der Einwirkungsstelle der Säure und oft auch reflektorisch Erbrechen hervor. Dabei wird das Tier mit Heulen und Bewegungen auf jegliche Weise gegen ein derartiges Experiment protestieren. Bei Einführung einer solchen Säuremenge in den Magen wird dagegen ein solcher Protest nicht erfolgen.

Wie lässt sich das erklären, weshalb besteht hier ein derartiger Unterschied?

Durch die Versuche von Hirsch, v. Mering und Marbaix[28] ist es bewiesen, dass nach Anfüllung des Magens mit diesem oder jenem Inhalt, bald ein geringer Teil des letzteren, «eine Probeportion» in den Darm übertritt. Durch die Versuche Serdjukoffs[29] ist es festgestellt, dass, wenn dieser Mageninhalt stark sauer ist, der Pylorus sich vollkommen schliesst und dadurch einen weiteren Übertritt des saueren Mageninhaltes in den Darm verhindert und zwar so lange, bis die schon in den Darm gelangte Portion neutralisiert ist.

Jetzt kann man hierzu folgende wesentliche Berichtigung machen. Nachdem die erste Probeportion in den Darm gelangt ist, tritt gleich — wenn ihre Azidität höher als 0,15% ist, in reichlicher Menge Pankreassaft in Begleitung geringerer Mengen von Galle und Darmsaft in den Magen über.

Diese Darmflüssigkeiten haben den Zweck, die Azidität des Mageninhaltes im Magen selbst bis zu einem solchen Grade abzuschwächen, dass sie für die Schleimhaut des Darmes nicht mehr schädlich sei, d. h. ungefähr bis zu 0,15% HCl.[30]

Auf diese Weise erfolgt nicht nur im Darm, sondern auch im Magen selbst eine teilweise Neutralisation des sehr saueren Mageninhaltes.

Durch diesen Umstand muss es erklärt werden, warum im Laufe vieler Jahrzehnte dem Magensafte des Menschen eine Azidität von nicht mehr als 0,15% HCl zugeschrieben wurde. Wenn sie auch bisweilen höher war, so wurde sie offenbar immer durch die Alkalien des Pankreassaftes bis zu dieser Höhe herabgesetzt und hielt sich dann auf ihr, mehr oder weniger konstant.

Als die Physiologen sich überzeugten, dass der Säuregehalt des Magensaftes bei verschiedenen Tieren (Hunden, Kaninchen, Katzen), 0,5—0,6% HCl erreicht, und natürlicherweise auch dem menschlichen Magensaft eine solche Azidität zuzuschreiben begonnen haben, da wollten dem die Kliniker durchaus keinen Glauben schenken und nur allmählich, dank einer Reihe für die Physiologen glücklicher Zufälligkeiten, dank einer Reihe klinischer Beobachtungen an Menschen mit isolierten Magenteilen, gelang es zu beweisen, dass die Physiologen Recht hatten. Übrigens existieren wohl auch noch heute Kliniker, die in dieser Hinsicht an der alten Meinung festhalten.

Vom Darmsaft ist nicht viel zu sagen. Wir wissen nichts von einer Abhängigkeit zwischen seiner Sekretion oder seinem Fermentgehalt einerseits und den Verdauungsprozessen überhaupt, und um so mehr den einzelnen Nahrungsbestandteilen im speziellen andererseits. Bis jetzt haben wir diesen Saft nicht einmal in einer, für die Analyse genügenden Menge sammeln können und kennen deshalb seine Zusammensetzung nicht wie es sich gehört.

Dies gibt mir den Mut, der hochangesehenen Versammlung eine neue Methode anzugeben, wie man den Darmsaft in reichlicher Menge und mit normalen Eigenschaften gewinnen kann.

Früher nahm man an, dass ohne mechanische oder chemische Reizung Darmsaft überhaupt nicht sezerniert wird. Indem man aber derartige Reize anwandte, erhielt man eben

wegen der ausserordentlichen Empfindlichkeit des Darms selbst den allerschwächsten Reizen gegenüber eigentlich nicht Darmsaft, sondern vielmehr etwas in der Art eines entzündlichen Exsudats, das in der Regel reichlich Blut und bloss eine geringe, bisweilen selbst ganz minimale Menge Darmsaft beigemischt enthielt. In Ermangelung eines besseren begnügte man sich auch damit.

An Stelle dieser ungenügenden Methode, empfehle ich Ihrer Aufmerksamkeit folgende:

Stellen Sie sich vor, dass bei einem Hunde eine Darmschlinge nach THIRY-VELLA mit zwei Fistelöffnungen isoliert ist, so werden Sie, wenn Sie unter diese Öffnungen ein Gefäss stellen, auch ohne alle Reize reinen und konzentrierten Darmsaft erhalten, doch in geringer Menge. Wenn wir aber in eine der Öffnungen einer solchen Fistel einen schwach reizenden Gegenstand einführen, z. B. ein weiches Kautschukröhrchen, so erhalten wir eine reichliche Absonderung vom Darmsaft, der zugleich reich an allen ihm zukommenden Fermenten, so an Kinase, Lipase, Invertase, Amylase usw. ist.

Das junge XX-te Jahrhundert hat bereits nicht wenig dazu beigetragen, unsere Kenntnisse von den Verdauungsfermenten zu bereichern. Im Jahre 1902 hat COHNHEIM[31] ein Ferment von ganz neuem Typus — das Erepsin — entdeckt, welches die Fähigkeit besitzt nur solche Eiweisstoffe zu spalten, die bereits der Einwirkung anderer Eiweissfermente — des Pepsins oder Trypsins ausgesetzt waren und welches ganz ausser Stand ist, unberührte native Eiweisstoffe zu verdauen. Ferner sind zwei fettspaltende Fermente gefunden, von denen das eine in saurem Medium wirksam und im Magensaft enthalten ist (VOLHARD),[32] während das andere, in saurem und alkalischem Medium wirksame, von der Dünndarmschleimhaut bereitet wird (BOLDYREFF).[33] Die Entdeckung dieser Fermente ist in der Hinsicht interessant, dass früher bloss ein fettspaltendes Ferment — das Steapsin des Bauchspeichels — bekannt war, welches so zu sagen ein Monopol für die Bearbeitung der Fette besass. Jetzt kennen wir aber auch seine Vertreter, die im Falle einer Erkrankung der Pankreasdrüse diesen Teil der Arbeit des Pankreassaftes übernehmen können. Doch ausser diesen speziellen wissenschaftlichen Errungenschaften ist die Physiologie der Fermente durch Tatsachen allgemeinen Charakters und zwar von der allergrössten Be-

deutung bereichert worden. Ich meine die Entdeckung der Fähigkeit der Fermente eine zweiseitige entgegengesetzte Wirkung auszuüben, oder anders ausgedrückt, das Prinzip der Umkehrbarkeit der Fermentwirkungen.

Croft Hill[34] hat dies für das in den Hefezellen enthaltene Ferment bewiesen (1898), Lövenhart und Kastl[35] für die Lipase (1900—1902), Hanike[36] für die Amylase (1901—1902) und endlich Pawlow, Parastschuck und Fleischer[37] für die Eiweissfermente.

Ein jedes dieser Fermente (z. B. die Lipase) erweist sich als fähig nicht nur einen bestimmten Stoff zu spalten (in diesem Falle die Fette), sondern auch die entgegengesetzte Wirkung auszuführen, d. h. aus seinen Spaltungsprodukten wieder das frühere Substrat synthetisch zu bilden, zu schaffen (die fermentative Synthese der Fette in unserem Beispiele). Das Prinzip der doppelseitigen Fermentwirkung deckt uns nicht nur neue wichtige Seiten der Verdauungschemie auf, sondern gestattet uns auch, wenigstens in spe, die geheimnisvollen Prozesse der Synthese, welche im tierischen Organismus vor sich gehen müssen, auf Fermentwirkungen zurückzuführen.

Und wenn auch der grosse Gedanke der doppelseitigen Fermentwirkung noch zahlreiche und erbitterte Gegner findet, welche sie nicht anerkennen und am Alten festhalten, so kann man doch hoffen, dass die nächste Zukunft diese Frage zu Gunsten dieses Gedankens entscheiden wird, weil die Zahl ihrer Anhänger wächst und sich die Reihen ihrer Gegner lichten.

Die motorische Arbeit des Verdauungsapparates ist uns noch verhältnismässig wenig bekannt.

In den letzten Jahren ist die motorische Funktion des Magens einigermassen aufgeklärt. Von seinen beiden Bestandteilen — dem Cardia- und dem Pylorusabschnitt — bleibt der erstere im Verlaufe des gesamten Verdauungprozesses fast passiv und seine Kontraktionen sind nur ganz schwach. In ihm wird die Nahrung chemisch verarbeitet, sie taut hier sozusagen auf und strömt von hier in den zweiten Abschnitt des Magens — den Pylorusteil über. Dieser letztere, im Gegenteil, hat die Fähigkeit starke Muskelarbeit zu vollführen und führt mit Kraft rhythmisch die in ihm übertretenden Nahrungsportionen weiter. Während der Verdauung sind diese zwei

Abschnitte des Magens vollkommen abgeteilt, dank der Kontraktion eines besonderen Muskelringes, welcher zwischen diesen beiden Abschnitten in der plica praepylorica gelegen ist.[38]

Jetzt kommen Verdauungschemismus und Resorption an die Reihe.

1. *Der Magen* verdaut das Eiweiss nur insofern, dass sich höhere Abbauprodukte bilden; Aminosäuren werden im Magen nicht abgespalten.

Stärke wird im Magen durch dessen Saft gar nicht angegriffen, dagegen erleiden Erythrodextrin und Rohrzucker dank der Magensaftsalzsäure eine geringe (2%—4%) Spaltung.

Fette, wenn sie nicht emulgiert werden, erleiden im Magen nur eine ganz geringe Spaltung, dagegen werden emulgierte Fette sogar bis zu 20—30% aufgespalten.

2. *Der Darm* ist so eingestellt, dass dessen jeder Teil einen ganz konstanten Prozentteil der aufgenommenen Speise aufspaltet und resorbiert. Das Eiweiss wird im Darme tiefer abgebaut, so dass sich Aminosäuren abspalten; zwischen den letzteren wird aber Glykokoll nicht aufgefunden. Vom Anfange des Duodenums bis zur Ileocoecalklappe wird das Eiweiss immer tiefer und tiefer abgebaut.

Die höheren Kohlenhydrate werden im Darm hauptsächlich durch die Einwirkung des Darmsaftes bis zum Zucker abgebaut.

Fette werden in grösstem Teil bis zu den Fettsäuren abgebaut und in geringerem Masse in Seife verwandelt. Zur Resorption scheinen also Fettsäuren wie Seife zu kommen.

3. *Gemischte Speisen* sollen einem Gesetz der partiellen Verdauung und Resorption unterworfen sein (London).[39]

Zum Schluss will ich Ihnen noch von einer weiteren Richtung der Arbeit des Verdauungsapparates berichten.

Es erweist sich, dass er ausser der Verarbeitung und Resorption der Nahrung, noch eine Aufgabe besitzt. Ausserhalb der Verdauung, bei leerem Magen und Dünndarm existiert eine regelmässige und, wie der Gang der Uhr, gleichmässige Tätigkeit des Verdauungsapparates von bemerkenswerter Schönheit. In regelmässigen Zwischenräumen von $1^1/_2$—$2^1/_2$ Stunden wird bei den verschiedenen Tieren Pankreassaft und Darmsaft sezerniert, während gleichzeitig starke rhythmische Kontraktionen des Magens und Darms einsetzen, dank denen

diese Säfte auf grössere Abschnitte verteilt und vollkommen resorbiert werden.[40]

Wie man sieht, werden gerade die alkalischen Säfte sezerniert, deren Fermente in den Geweben des Organismus ihre Wirkung in alkalischen Medium in den Körperzellen zu entfalten vermögen; sie werden dabei nicht aus dem Körper entfernt, sondern vollkommen aus dem Darm resorbiert, gehen also ins Blut in die Organsäfte über und werden über den ganzen Körper verteilt. Wir wissen, dass man jetzt im Körper nirgends auch den geringsten Winkel nachweisen kann, wo derartige Fermente nicht enthalten wären. Selbstverständlich sind sie nicht zufällig dort vorhanden und ohne Arbeit. Sie sind vielmehr berufen, die wichtigen Vorgänge der Synthese und Analyse (der Eiweisstoffe, Fette und Kohlenhydrate) zu vollführen, welche fortwährend, jede Sekunde im lebenden Organismus vor sich gehen.

Somit weisen wir eine neue Funktion des Verdauungsapparates nach — die Lieferung von Fermenten für alle Zellen des Körpers.

Denn das sind ja eben die Fermente, welche von den Verdauungsdrüsen zu Verdauungszwecken ausgearbeitet werden, d. h. Fermente, die im Stande sind, die Synthese und Spaltung der Eiweisstoffe, Fette und Kohlenhydrate zu vollbringen. Es ist schwer zuzugeben, dass jede Zelle selbst diese Fermente für sich bereitet, während im Organismus spezielle Fabriken — d. h. Drüsen vorhanden sind, welche nur damit beschäftigt sind, für seinen Bedarf genau dieselben Stoffe in grosser Menge zu bereiten.

Wenn eine feine Spezialisierung für eine bessere Organisation notwendig ist, wenn wir spezielle Gewebe und Organe besitzen, um Empfindungen aufzunehmen und fortzuleiten, um mechanische Arbeit zu vollbringen, um verschiedene chemische Prozesse zu bewirken usw., wenn überhaupt das Prinzip der Spezialisierung einer der wichtigsten, notwendigsten und verbreitetesten Faktoren des Lebens ist, so zwingt uns die Vernunft dazu, wenn wir alles oben in betreff der Fermente Ausgeführte in Betracht ziehen, noch eine neue spezielle Funktion — die Ausarbeitung der für den Bedarf des Organismus notwendigen Fermente — anzunehmen und diese Funktion den Verdauungsdrüsen zuzuschreiben.

LITERATUR.

[1] Bassow. Bulletin de la Société des Natur. de Moscou, T. XVI, 1843.
[2] Blondlot. Traité analytique de la digestion. 1843.
[3] Schwann. Müller's Arch. f. Anat. u. Physiol. 1844.
[4] Thiry. Wiener Sitzungsberichte, Bd. 50. 1864.
[5] Heidenhain. Pflüger's Arch. Bd. XIX., 1879.
[6] Pawlow. Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden, 1898.
Pawlow. Die physiol. Chirurgie des Verdauungskanals. Wiesbaden, 1902.
Boldyreff. Zeitschr. f. d. Ausbau d. Entwicklungslehre. Bd I., H. 5—6, 1907.
[7] Frémont. Bulletin de l'Acad. de méd. Paris. 1895.
[8] Pawlow. S. N. 6.
[9] London. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 49, S. 324, 1906.
[10] Cannon. Amer. Journ. of Physiol. Bd. I, S. 359, 1898.; Bd. XII. S. 387, 1904; The Medic. News, Bd. XX. S. 5, 1905.
[11] Locke. Zentralbl. f. Physiol. 1900, S. 670.
[12] Magnus. Pflüger's Arch., Bd. 102, S. 123 u. 349; Bd. 103, S. 515 u. 525, 1904; Bd. 108. S. 1, 1905; Bd. 111, S. 152, 1906.
[13] Grützner. Pflüger's Arch. Bd. 106, S. 463, 1905.
[14] Bayliss und Starling. Zentralbl. für Physiol. Bd. 15, 1902; Journ. of. Physiol. Bd. 28, S. 325, 1902. und Bd. 29, S. 174, 1903.
[15] Sellheim. Diss. St.-Petersburg, 1904. S. 67. u. 72.
[16] Boldyreff. Charkow. Medic. Journal 1907; s. auch N. 6.
[17] Boldyreff. Boas. Archiv. 1909, H. 1.
[18] Pawlow. S. N. 6.
[19] Edkins. The Lancet. 1905.
[20] Gross. Verhand. d. russ. Ärzte zu St.-Petersburg. 1906.
[21] Bayliss und Starling. S. N. 14.
[22] Boldyreff. Russki Wratsch. 1909.
[23] Popielski. Diss. St.-Petersburg, 1896.
[24] Pawlow. Eschened. klin. Gaseta. St.-Petersburg, 1888; s. auch N. 6.
Bäcker. Diss. St.-Petersburg, 1892.
Dolinski. Diss. St.-Petersburg, 1894.
Walther. Diss. St.-Petersburg, 1897.
[25] Sawitsch. Iswestija Woenno-Medic. Akademii, 1908.
[26] Boldyreff. Zentralbl. f. Physiol. Bd. XVIII. N. 15. 1904; Plüger's Arch., Bd. 121, 1907.
[27] Boldyreff. Zeitschr. f. d. g. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels. 1908.
[28] Hirsch. Zentralbl. f. klin. Medic., N. 47, 1892 u. N. 4, 1893.
Mering. Verhand. d. (XII.) Congress f. inn. Med. Wiesbaden, 1893, S. 476.
Marbaix. La Cellule. T. XIV, 1898.
[29] Serdjukow. Diss. St.-Petersburg, 1899.

[30] Boldyreff. S. NN. 26 u. 27.
Migai. Russki Wratsch, 1909.
[31] Cohnheim. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 33, S. 451, 1901; Be. 35, S. 134 u. Bd. 36, S. 13, 1902.
[32] Volhard. Münch. Med. Wochenschr. S. 141 u. 145, 1900. Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 42, S. 414 u. Bd. 43, S. 397, 1901.
[33] Boldyreff. Russki Wratsch N. 25, 1903 u. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 50, 1907.
[34] Croft Hill. Journ. of Chem. Soc. Bd. 73, S. 634, 1898.
[35] Kastl and Loevenhart. Amer. Chem. Journ., Bd. 24, S. 491, 1900.
[36] Hanike. Bolnitschnaja Gaseta Botkina. 1901.
Pawlow und Parastschuk. Zeitsch. f. physiol. Chem. Bd. 42, S. 415. 1904.
[37] Fleischer. Iswestija Woenno-Med. Akademii, St.-Petersburg. 1904.
[38] Magnus. Ergebn. d. Physiol. VII. 1908. S. auch NN. 10, 12 u. 28.
[39] London. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905—1908.
Lang. Biochem. Zeitschr. Bd. II, H. 3. 1906.
Tobler. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1905.
Zunz. Mém. couron. et autres mém. publ. par l'Acad. roy. de méd. de Belgique. 1908. Bd. XX, p. 65.
[40] Boldyreff. Arch. des Scienc. biolog., St-Pétersbourg, 1904—1905.

Rôle des processus physiques, et principalement de la pression osmotique, dans la sécrétion.

Par le Dr. J. DEMOOR, Professeur à l'Université de Bruxelles.

I

Le phénomène de sécrétion est un des plus complexes de la physiologie.

A l'étudier d'une manière générale, on risque d'ailleurs de s'égarer, car il s'agit, en effet, dans la circonstance, d'expliquer par quelques lois l'activité d'appareils très différents l'un de l'autre.

Que l'on envisage seulement la glande salivaire, le rein et le foie, et l'on constatera, aussitôt, combien par exemple le système nerveux et la pression sanguine agissent différemment sur leur mécanisme intime.

D'ailleurs, dès que l'on considère les phénomènes cellulaires qui accompagnent la sécrétion, on rencontre une série de difficultés, d'autant plus sérieuses que les faits sont non seulement très polymorphes, mais aussi très discutés au point de vue de leur terminologie et de leur signification.

C'est que l'accord entre les anatomistes et les physiologistes est loin d'exister.

Anatomiquement, la glande représente un système de cellules à protoplasmas hautement différenciées, dont la fonction est de sélectionner certains corps dans les liquides organiques, d'élaborer à leurs dépens des composés nouveaux pour les éliminer ultérieurement.

L'organe ainsi morphologiquement défini présente ceci de particulier que le rôle qu'il remplit est identique à celui d'autres systèmes cellulaires sans aucune allure histologique spéciale, ou, même, caractérisés par des adaptations anatomiques particulières, en vue d'activités très distinctes de celle de la sécrétion.

*

La similitude de certaines propriétés des tissus non glandulaires et des réactions des glandes proprement dites est telle, que la fonction de sécrétion interne est universellement attribuée à de nombreux organes n'ayant pas la morphologie voulue pour être classés parmi les appareils glandulaires.

D'ailleurs, la physiologie explore, actuellement, dans les glandes typiques, une série de mécanismes qui ne sont nullement attribuables à la partie différenciée de la cellule, et qui, pourtant, interviennent d'une façon remarquable dans la fonction finale.

La conception de Claude Bernard, renouvelée d'ailleurs de Legallois, devient plus scientifique de jour en jour : le sang ou la lymphe, en passant dans les organes, subit, en chacun d'eux, des changements tout à fait spécifiques : il y abandonne, en effet, certaines espèces de matériaux et y récupère d'autres. Tous les tissus sont ainsi vis-à-vis du milieu liquide du corps, de véritables glandes ; ils sont autant de systèmes cellulaires fixant, créant et éliminant des composés nouveaux et collaborant ainsi à la genèse des propriétés physico-chimiques des liquides organiques. La fonction de sécrétion est en somme un attribut fondamental de la cellule.

Envisagée de cette manière, la sécrétion se fait dans l'unité vivante, indépendamment des adaptations anatomiques qui peuvent s'y montrer pour lui donner, dans certaines régions, une allure plus spéciale et sans doute plus parfaite.

II

Nous sommes trop convaincus de l'importance de la précision des termes, pour ne pas admettre qu'en élargissant la signification du mot «glande», on lui enlève bien vite toute valeur méthodologique. Aussi estimons-nous qu'il faut lui conserver son sens limité. Ce vocable doit continuer à désigner les appareils adaptés à la production et à l'élimination de produits spéciaux ; et à définir beaucoup plus la formule anatomique spéciale de certains protoplasmas que leurs fonctions : il appartient plus à la terminologie morphologique qu'à celle de la physiologie.

Si le mot «glande» signifiait autre chose que ce que nous venons de dire, il exprimerait une erreur ou, mieux, rappelerait une notion vieillote, incomplète et erronnée ; car il ferait en-

visager la sécrétion glandulaire sous un jour fautif, en l'opposant à la sécrétion cellulaire ordinaire.

Il semble bien que notre affirmation n'est pas exagérée. Comme nous le démontrerons tantôt, les recherches contemporaines tendent, en effet, à identifier l'activité spéciale de la cellule glandulaire au travail sécrétoire d'une cellule quelconque. Ce qui nous paraît plus significatif encore, c'est la pensée commune retrouvée chez tous les expérimentateurs qui ont étudié le problème. Quelles que soient les divergences qui les séparent, au point de vue de l'explication du mécanisme intime de la sécrétion, ils sont tous dominés par cette même idée, qui les guide d'ailleurs au cours de leurs recherches, que l'étude de la sécrétion cellulaire présente le plus haut intérêt au point de vue de la compréhension de la physiologie spéciale des glandes et réciproquement. Heidenhain, Hamburger, Starling, Asher et beaucoup d'autres, en même temps ou après eux, se servent de faits mis en évidence à propos de la sécrétion de la salive, de la bile, etc., pour expliquer la formation de la lymphe par les cellules endothéliales ou les éléments cellulaires quelconques de l'économie. La constatation nous paraît digne de remarque : elle équivaut à une preuve scientifique. Pour tous ceux qui ont examiné spécialement la question, la sécrétion est un processus général de la vie cellulaire. Si donc la notion «glande» doit persister, comme nous le disions plus haut, elle ne doit pas empêcher le physiologiste de sortir du cadre étroit des phénomènes glandulaires, quand il tâche d'en découvrir le mécanisme intime.

*

La sécrétion fut longtemps exclusivement analysée au point de vue chimique, — elle peut, et doit, cependant être étudiée aussi au point de vue des propriétés physiques des liquides qui agissent sur les cellules ou qui y prennent naissance. Son rôle vis-à-vis de la pression interne de l'économie doit également être défini. Il est nécessaire enfin d'explorer le mécanisme physico-chimique qui est à sa base.

La structure des glandes proprement dites est caractérisée par l'ergastoplasma et les granulations cellulaires. D'autre part, les variations morphologiques, accompagnant les différentes phases du travail, mettent en évidence la collaboration du protoplasma dans la sécrétion et l'excrétion. Les preuves

sont donc d'ordre matériel : l'activité cellulaire est le point de départ de la sélection, de l'élaboration et de l'élimination qui constituent l'acte de sécrétion. Proclamer le contraire, et dire que la sécrétion est un acte de filtration, d'osmose totale ou partielle, d'imbibition, etc., c'est oublier de tenir compte de tout ce que la physiologie cellulaire prouve de la manière la plus évidente.

Mais, à moins d'admettre que cette vie cellulaire présente une caractéristique propre, — ce que les néovitalistes font aisément, sans d'ailleurs pouvoir se justifier scientifiquement, — l'explication, à laquelle nous aboutissons par l'étude morphologique de la glande, n'en est en réalité pas une. Nous devons donc la déchiffrer plus complètement et analyser les activités physiques et chimiques qui sont à sa base.

Or, ce n'est pas en explorant les glandes que nous obtiendrons le plus de résultats. Il semble bien, en effet, que les modifications de l'ergastoplasma et des granulations ne sont que les témoins des réactions fonctionnelles élémentaires. Elles les cachent d'ailleurs souvent, du moins partiellement, et en rendent ainsi l'étude approfondie difficile et même impossible.

C'est pourquoi l'attention du physiologiste est attirée par le phénomène de sécrétion cellulaire ordinaire, alors même qu'il s'agit pour lui, de définir l'acte glandulaire proprement dit. La méthode est bonne, si, de temps en temps, l'expérimentateur s'arrête dans ses déductions, pour démontrer, au cours de quelques incursions rapides dans le domaine de la physiologie spéciale des glandes, que les phénomènes observés de part et d'autre sont bien semblables.

Il est d'ailleurs à remarquer que nos conceptions actuelles ont fusionné en un tout bien coordonné, des notions et des théories qui, au moment de leur naissance, paraissaient essentiellement contradictoires.

Lorsque Heidenhain * imagina la théorie de la sécrétion de la lymphe et l'opposa à celle de la filtration, il paraissait bien qu'aucun compromis n'était à espérer entre les deux conceptions. L'une attribuait à la vie de la cellule le rôle de créer la lymphe aux dépens du sang : l'autre accordait à la pression sanguine la propriété de faire filtrer la lymphe à

* Heidenhain. Pflüger's Arch. V. 49. 1891.

travers les parois des vaisseaux. Comment aurait-on pu prévoir que les deux thèses devaient avoir un jour une partie commune? Il en fut d'ailleurs de même quand, en pathologie générale, on imagina d'expliquer, par une véritable sécrétion, l'apparition de l'oedème, dont la genèse était attribuée jusque là à la filtration.

Le désaccord, quoique grand, ne devait pas rester définitif.

En reprenant les travaux de HEIDENHAIN, STARLING[1] put démontrer que la pression hydraulique, dont le premier auteur faisait fi, joue cependant un rôle important. Il insistait en même temps, sur l'extrême variabilité de la perméabilité des membranes vasculaires. Il résulte de là, qu'au cours de la lymphogénèse, il y a intervention d'une variable qui n'est autre chose que la perméabilité changeante des parois. Cette théorie physique était déjà bien plus complexe que celle de la filtration simple et elle devait se compliquer bientôt encore, lorsque COHNSTEIN[2] démontra que la filtration, dans les conditions où elle se fait dans l'économie, est accompagnée de diffusion. La thèse à laquelle on aboutissait ainsi, est-elle aux antipodes de la théorie cellulaire de la sécrétion de la lymphe? LAZARUS BARLOW,[3] peu de temps après la publication des travaux de STARLING, avait démontré la nécessité de faire intervenir la fonction cellulaire dans l'explication de la formation du liquide lymphatique. D'ailleurs qu'est-ce que la perméabilité variable de la membrane dont parle STARLING? L'auteur la considère comme une propriété nouvelle, née sous l'influence d'un état morbide. Mais c'est là une simple formule, qui ne fait entrevoir aucun rapport de causalité et que l'expérience doit donc essayer de préciser.

On connaît la propriété générale de la semi-perméabilité. On sait aussi que cette semi-perméabilité n'est pas absolue: tout élément vivant laisse passer plus ou moins certaines catégories d'ions et de molécules.

La cellule est sensible à la pression osmotique. Le fait est mis en évidence depuis longtemps pour les organismes inférieurs. J. DEMOOR ([4] et [5]) l'a prouvé aussi, depuis peu, pour les

[1] STARLING. Journ. of Phys. V. 16 et 17. 1894.

[2] COHNSTEIN. Virchow's Arch. V. 135. 1894.

[3] LAZARUS BARLOW. Journ. of Phys. V. 19. 1896.

[4] DEMOOR Bull. Acad. Roy. de Méd. de Belgique, 26 nov. 1904.

[5] DEMOOR en collaboration avec PEISER, BREUER, HENDRIX et RENAULD. Mém. Acad. des Sciences de Belgique. 2 S., T. 11, 1907.

éléments du foie, des poumons, des reins, et Renauld[1] pour les cellules cérébrales. En même temps, ces auteurs ont démontré l'importance des variations volumétriques déterminées par les solutions salines, au point de vue du calibre des vaisseaux sanguins. — Demoor[2] et Hendrix[3] ont prouvé aussi que certains lymphagogues, les peptones par exemple, exercent une action spéciale sur les cellules, modifient leur perméabilité relative, et, ainsi, altèrent les réactions qui y naissent habituellement.

En somme, une série de notions ont surgi successivement, capables de se superposer sans se contredire: une thèse nouvelle voit donc le jour, faisant intervenir dans l'explication de la lymphogénèse la filtration, la diffusion, l'imbibition d'un côté, la semi-perméabilité et l'osmose ainsi que la perméabilité et l'irritabilité cellulaire de l'autre. Dans un même ensemble, plus complexe d'ailleurs que les auteurs ne l'avaient sans doute imaginé, viennent se confondre les conceptions trop étroites élaborées antérieurement et se mêler les deux théories principales de la sécrétion et de la filtration.

Cette conception nouvelle est-elle forcément en opposition avec les théories de Asher,[4] qui localisent dans l'ensemble des cellules nobles, les facteurs primordiaux de la genèse de la lymphe? Il nous paraît que vouloir le prétendre serait aussi erroné que d'attribuer le propriété de sécrétion exclusivement aux glandes.

Pourquoi, en effet, les processus fondamentaux qui font réagir les parois vasculaires n'existeraient-ils pas partout? La sécrétion caractérise l'activité cellulaire, c'est la notion que Asher développe aussi; pourquoi chaque unité ne serait-elle donc pas un centre de lymphogénèse. D'ailleurs, les faits sont là suggestifs et démonstratifs. Asher[5] a prouvé qu'il existe un véritable parallélisme entre la sécrétion de la salive et l'élimination de la lymphe par les glandes salivaires, travaillant normalement ou anormalement, aucun des deux phénomènes

[1] Renauld. Travaux de Laboratoire. (Inst. Solvay, Physiologie V. VIII. 1909.)

[2] Demoor. Arch. intern. de Phys. V. V. 1907.

[3] Hendrix. Arch. intern. de Phys. V. V. 1907.

[4] Asher. Zeitschr. f. Biol. V. 37. 1897. V. 40. 1900.

[5] Asher & Barbera. Zeitschr. f. Biol. V. 37. 1897.

ne pouvant d'ailleurs être expliqué par l'intervention de la pression sanguine. Bainbridge[1] a signalé que le taurocholate de soude, substance cholagogue, exagère aussi la formation de la lymphe par le foie, le sel en question n'ayant pourtant aucune action sur la pression sanguine mesurée dans le tissu hépatique lui-même.

*

Que la pression osmotique intervienne dans la mise en branle du mécanisme sécrétoire, cela ne paraît plus douteux quand on se rappelle l'extrême sensibilité des cellules à la pression des solutions, et leur mode spécial de riposte à ce genre d'excitations. (Van Rysselberghe,[2] Wettendorf.[3])

Que les excitants de cette nature soient à la base de la sécrétion plus que les déterminants chimiques, cela devient évident quand on se figure la rapidité avec laquelle les organismes supérieurs rétablissent leur équilibre osmotique, bien longtemps avant d'avoir reconstitué leur milieu chimique, chaque fois que, d'une manière un peu brutale, on essaie de rompre la constance de pression de leur sang ou de leur lymphe. (Hamburger,[4] A. Jappelli.[5])

D'autres faits plaident indirectement en faveur de la même thèse.

Sous l'influence de la soif expérimentale, l'organisme s'appauvrit en au: les divers tissus, sauf le sang, se concentrent rapidement. (Wettendorf.[6]) L'organisme, dans sa lutte contre l'exagération fatale de la pression osmotique, conserve au sang ses caractères normaux aux dépens des divers organes; ainsi le plus longtemps possible, les cellules sont irriguées par un liquide normal.

Dans l'économie des animaux supérieurs, de nombreux facteurs tendent d'ailleurs à rompre constamment l'équilibre des solutions. La vie intime des tissus correspond à une attaque incessante de la matière du protoplasma et à la production de substances de désagrégation, à molécules petites, capables

[1] Bainbridge. Journ. of Phys. V. 28. 1902.
[2] Van Rysselberghe. Mém. Acad. des Sciences Belgique Brux. 1899.
[3] Wettendorf. Travaux de laboratoire. Inst. Solvay. Physiol. T. IV.
[4] Hamburger. Osmotischer Druck und Ionenlehre. Bd. II. Kapitel I.
[5] Ant. Jappelli. Arch. int. de phys. Vol. IV. 1906—07.
[6] Wettendorf. Travaux de laboratoire. Inst. Solvay. Physiol. I. IV.

d'exagérer la pression osmotique. D'ailleurs, l'alimentation fait pénétrer dans les cellules des matériaux dont les pressions sont loin d'être constantes.

Cependant les nécessités de la vie exigeant la constance des solutions organiques, des mécanismes de défense interviennent. Quoique tous ne paraissent d'être pas, à première vue, du domaine de la physiologie de la sécrétion, nous devons les énumérer, car, nées dans les cellules ordinaires, elles extériorisent, en somme, dans leur ensemble, la fonction sécrétoire de ces éléments.

Nous disions plus haut que la cellule est sensible à la pression osmotique. Van Rysselberghe[1] et Wettendorf[2] qui l'ont prouvé pour les cellules végétales, pour les hématies, ont montré aussi par quelles sortes de ripostes l'élément réagit et s'adapte : ou bien la cellule modifie son degré de perméabilité relative, ou bien elle change son métabolisme propre.

Sans doute la preuve est loin d'être faite que tous les éléments animaux possèdent une telle allure fonctionnelle, mais il suffit que son existence ait été démontrée dans quelques cellules, pour qu'il soit permis de croire à son intervention dans la majorité des cas.

Il résulte, en effet, des nombreuses recherches faites par A. Jappelli[3] et d'autres élèves de Botazzi que les tissus des animaux supérieurs représentent vis-à-vis du sang dont on tente d'élever ou de diminuer la pression osmotique au moyen d'injections de solutions hypo- ou hypertoniques, de véritables systèmes de défense. Ils accumulent ou cèdent de l'eau suivant les besoins et uniformisent ainsi la pression osmotique déréglée. Point n'est besoin de longuement insister sur l'importance de ces réactions dépendant de la sensibilité et de la capacité réactionnelles des cellules.

Les recherches poursuivies sur le foie, les poumons, le rein, les muscles et le cerveau, par Demoor,[4] Hendrix,[5] Renauld[6] et Philipson[7] font connaître le mode d'irritabilité qui intervient

[1] Van Rysselberghe l. c.
[2] Wettendorf. l. c.
[3] A. Jappelli l. c.
[4] Demoor l. c.
[5] Hendrix l. c.
[6] Renauld l. c.
[7] Demoor & Philipson. Bull. Acad. Roy. Méd. Belgique 30. nov. 1907 08.

dans la circonstance, et montrent comment, grâce à cette propriété cellulaire fondamentale, le tissu hépatique est un régulateur admirablement adapté du pour cent d'eau du sang circulant, et les éléments rénaux régissent la sortie de l'eau du sang.

La peau et les poumons agissent-ils de même ? La chose paraît certaine quoique les expériences n'aient pas encore été faites.

Dans les glandes différenciées, il est probable, que c'est par le même mécanisme cellulaire, greffé sur la sensibilité du cytoplasma à la pression osmotique, que naissent les réactions d'ensemble sur lesquelles Botazzi* a principalement attiré l'attention.

*

La grande signification que nous accordons à l'intervention de la cellule dans ces divers phénomènes, nous incite évidemment à en préciser le mode d'action.

Le réglage déterminé par la cellule résulte, en somme, du conflit existant entre les pressions osmotiques intérieure et extérieure et s'exerçant à travers la membrane cellulaire plus ou moins semi-perméable. Cette membrane, elle-même, possède des propriétés d'imbibition, de solubilité et de diffusion pour les divers ions ou molécules dont il faut sans cesse tenir compte. Ces propriétés multiples des membranes ont été beaucoup étudiées dans ces derniers temps, mais les connaissances auxquelles nous sommes arrivés jusqu'ici, n'ont guère encore pu être appliquées à l'explication du phénomène sécrétoire.

Peut-être, devons-nous ajouter à ces multiples facteurs de la sécrétion un autre, dont le rôle entrevu et accepté en bactériologie, n'a pas encore été nettement défini au point de vue des fonctions élémentaires des animaux supérieurs.

On sait que la semi-perméabilité de la membrane cellulaire est loin d'être complète et parfaite et que des agents divers peuvent la modifier : notamment les substances connues sous le nom de lymphagogues de premier ordre. Il est certain que les peptones, en agissant par circulation artificielle sur les poumons et les reins, y déterminent certains

* Botazzi. Ergebnisse der Physiologie. 7. Jahrg. 1908.

troubles, dont quelques-uns du moins doivent être attribués à l'exagération de la perméabilité pour le chlorure de sodium. C'est ce que démontrent les expériences de Demoor[1] & Hendrix.[2]

Dans ces circonstances, il s'agit probablement d'une action de contact de l'agent chimique sur la membrane cellulaire. La perturbation n'est pas définitive ; elle disparaît en effet, dès que la solution peptonisée cesse d'agir. Que cette explication soit plausible, on peut le croire, mais pour l'admettre définitivement il faut une preuve expérimentale.

Le phénomène physique de l'adsorption joue un rôle considérable dans toute une série de phénomènes microbiologiques. Nous renvoyons à ce sujet à l'important mémoire de Gengou.[3]

L'hémolyse se produit sous l'influence du venin de serpents, des toxines, des alexines, etc., parce que ces substances sont adsorbées par le globule rouge. Si cet accolement est empêché, par l'existence, dans le milieu, d'un second agent dont le pouvoir de fixation pour l'hémolysine est plus grand que celui de l'hématie, la destruction des globules rouges n'aura pas lieu. Il en est ainsi, par exemple, quand on fait intervenir du citrate de soude ; la capacité d'adsorption du citrate dépasse celle de tous les autres corps ; l'hémolysine est donc fixée par ce sel et son action sur le globule est ainsi complètement abolie.

Or, des phénomènes de même ordre peuvent être mis en évidence pour d'autres cellules. Les peptones en circulant avec une solution isotonique de NaCl, troublent les membranes et les échanges dont elles sont le siège ; nous avons reconnu la réalité du fait pour le foie, le rein et l'ensemble du système circulatoire abdominal. Si au lieu de dissoudre les peptones dans un milieu chloruré, on les dissout dans un milieu à la fois chloruré et citraté et cependant isotonique au sang, on constate aisément que leurs effets habituels ne se manifestent plus. (Expériences inédites.) Ici également, le citrate de Na fixe les peptones et annihile leurs effets.

Le fait nous paraît digne d'intérêt, en ce sens qu'il apporte

[1] Demoor l. c.

[2] Hendrix l. c.

[3] Gengou. Arch. intern. de Physiologie. Vol. VII. 1908.

une nouvelle cause de variation des membranes cellulaires et qu'il permet de mieux saisir la complexité des phénomènes survenant au niveau de la cellule glandulaire active. A tous les mécanismes déjà signalés, il faut donc ajouter celui de l'adsorption des substances entre elles, de la genèse des complexes chimiques et de l'action de ces groupements sur les systèmes limitants, à travers lesquels l'osmose, l'imbibition, la diffusion, etc. vont agir.

III

L'activité de la cellule sécrétrice nous apparaît, d'après tout ce que nous venons de dire, comme la résultante de nombreux phénomènes extrêmement instables et s'influençant l'un l'autre.

Est-il étonnant alors, de constater que la réaction finale est elle-même très variable et que parmi les produits de sécrétion, les uns sont isotoniques au sang : lait, bile, suc gastrique ; les autres hypotoniques : salive et suc gastrique, et d'autres encore hypertoniques : urine, liquides oculaires, larmes ? Il nous semble que non, puisqu'aux différents temps de la sécrétion la mise en jeu des propriétés physiques et cellulaires donne lieu à de nombreuses possibilités fonctionnelles bien distinctes. Ajoutons cependant que pour de nombreux cas nos connaissances sont encore très insuffisantes ; c'est précisément alors que la comparaison de l'acte glandulaire avec l'acte sécrétoire s'impose et devient très utile pour régler le programme des études nouvelles à poursuivre.

Définissons par quelques faits concrets ce que nous avons à rechercher dans chaque cas de sécrétion.*

A) La sécrétion comporte d'abord la pénétration dans la cellule de l'eau et des substances jusque là dissoutes dans le milieu péricellulaire. Nous devons donc connaître :

a) *La perméabilité de la membrane.*

La membrane est-elle semi-perméable ? Et qu'est-ce que sa perméabilité ? — Nous savons, pour la glande salivaire, que

* Voir : HAMBURGER. Osmotischer Druck und Ionenlehre.
BOTAZZI. Osmotischer Druck und elektrische Leitfähigkeit der Flüssigkeiten der einzelligen, pflanzlichen und tierischen Organismen. Ergebnisse der Physiologie 7. Jahrg. 1908.

la perméabilité est forte pour l'eau, plus faible pour les sels, moins accentuée encore pour l'urée et nulle pour le sucre ; et aussi que le Li et l'I traversent facilement ses éléments constitutifs. Un tableau semblable, et plus complet encore, devrait être dressé pour tous les systèmes glandulaires. Le pourquoi de ces perméabilités si différentes, devrait aussi être connu dans chaque cas.

b) *Le degré de variabilité de la perméabilité cellulaire.*

Les expériences plaident assez bien en faveur d'une fixité relative de la formule de la semi-perméabilité des cellules salivaires ; mais il semble qu'il n'en soit pas de même partout. Les cellules intestinales perméables au chlorure de sodium et à la strychnine, sont modifiées à ce point de vue par le sulfate de magnésie, elles se laissent plus facilement imbiber par le sel et arrêtent la strychnine. Que d'études encore à poursuivre à ce sujet dans les diverses glandes !

c) *La nature et la cause de la perméabilité relative des membranes.*

Il paraît bien que le passage d'une substance ait, en général, pour déterminant physique une espèce de dissolution du corps en question, dans la matière même de la membrane. Mais cette notion, dégagée de nombreux travaux qui n'ont rien de commun avec les études sur la sécrétion, ne peut pas encore être appliquée intégralement aux questions étudiées ici. Un vaste domaine reste donc à explorer. Le passage des corps à travers la membrane est probablement précédé ou accompagné d'une adsorption de la substance. La bactériologie a démontré le grand intérêt physiologique qui s'attache à ce phénomène. Mais jusqu'ici le mécanisme glandulaire n'a pas été envisagé à ce point de vue. Voici donc encore une série d'inconnues que la science expérimentale doit essayer de dissiper.

d) *Les facteurs déterminant l'entrée de l'eau et des substances dissoutes.*

Parmi eux citons :

a) L'imbibition et la diffusion dont l'efficacité est incontestable et assez uniforme.

b) L'osmose agissant souvent d'une façon extraordinairement efficace, comme l'ont démontré les recherches faites sur le rein et la glande salivaire. Dans le rein, la variation de la pression osmotique du liquide, contenu dans les vaisseaux, entraîne des changements dans l'importance réciproque de la sécrétion glomérulaire et de l'absorption ou de la sécrétion d'eau au niveau des canalicules contournés. (Demoor, Renauld et Hendrix.) Par le fait même, les propriétés physiques et les quantités relatives des liquides dirigés vers l'urétère, la veine rénale et le sang de la circulation veineuse collatérale sont profondément modifiées. En ce qui concerne la glande salivaire, Jappelli[1] à montré que le $\triangle$ de la salive augmente quand de la pression osmotique du sang s'exagère, sous l'influence l'injection d'électrolytes ou de non-électrolytes dans les vaisseaux.

Les actions osmotiques dépendent évidemment des pressions existant de part et d'autre de la paroi cellulaire. Or, la lymphe peut changer sous l'influence de nombreux facteurs. La pression interne de la cellule de sécrétion est-elle aussi variable ? Nous avons déjà signalé les changements dus aux mécanismes d'adaptation de l'élément. A ce sujet il est utile de rappeler les recherches de Mlle Cooke[2] prouvant que le muscle plongé dans une solution modifie sa pression sous l'influence du milieu extérieur, et de signaler les recherches inédites de Philippson démontrant que, sous l'influence de la température, la pression interne de la fibre musculaire augmente. Pourquoi des phénomènes de même ordre ne se produiraient-ils pas dans les glandes ? Le rôle de cette pression cellulaire variable a été étudié par Botazzi et Enriquez[3] pour la cellule salivaire, par Gennaro d'Errico[4]

[1] G. Jappelli. Zeitsch. f. Biologie. 48. 1906.
[2] Cooke. Journ. of Phys. 1899.
[3] Botazzi et Enriques. Livre Jub. de Luciani Milan 1900.
[4] Gennaro Errico. Arch. int. Phys. V. III. 1903—1906.

pour l'organe de la lymphogénèse, par Demoor[1] pour la cellule hépatique.

La cellule est d'ailleurs au point de vue de sa pression, de sa perméabilité et de son rôle osmotique un organe d'une délicatesse et d'une sensibilité extrêmes. Hamburger[2] a été le premier à le démontrer. Hekman[3] a prouvé sa variation sous l'influence de CO_2 dans le rein. Demoor[4] et ses élèves ont examiné sa variation adaptative sous l'influence du travail accompli antérieurement. Magnus[5] a prouvé son incessante intervention variable dans le rein, sans pouvoir la définir autrement que par l'énigmatique «Etwas» dont il se sert dans son mémoire.

*

B) Qu'est-ce que le travail cellulaire qui se déroule au cours de l'activité de la glande? Il se manifeste par des activités que la microchimie est parvenue à déchiffrer dans quelques cas; par des phénomènes physiques, calorifiques, lumineux, électriques etc. dont la réalité est incontestable mais dont la signification reste presque toujours douteuse, et par des réactions morphologiques dont l'essence et le rôle sont encore de véritables mystères.

Nous sommes ici dans le domaine de l'«incompris actuel». Est-ce à dire que ces dernières manifestations sont accessoires? Ce serait une erreur que de vouloir les envisager comme telles. Il est rare que l'on ait pu déterminer, jusqu'ici, la signification de modifications cytoplasmatiques au point de vue de leur dynamique. Mais chaque fois qu'il a été possible de le faire, les résultats ont présenté un grand intérêt à au point de vue de l'interprétation physico-chimique de la vie. Nous n'en voulons pour preuve que les dernières études de Demoor et Philipson[6] démontrant une relation étroite entre l'entrée et la sortie de l'eau de la fibre musculaire striée, la viscosité et la tension superficielle de sa substance constitutive et l'allure du travail mécanique livré en réponse à une excitation.

[1] Demoor l. c.
[2] Hamburger. Feestbundel voor Prof. S. Talma. 1901.
[3] Hekman. Arch. intern. de Phys. Vol. III. 1905—06.
[4] Demoor l. c.
[5] Magnus. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 45. 1901.
[6] Demoor et Philipson l. c.

Que se passe-t-il dans l'intimité de la cellule glandulaire active et quelles sont les réactions provoquées par chacun des changements qui y surgissent. Sans pouvoir répondre à la question nous devons reconnaître l'importance des problèmes posés.

Parmi les changements intra-cellulaires caractéristiques de l'acte de sécrétion, nous devons signaler la variation de la pression osmotique et de la turgescence. Roth [1] avait théoriquement démontré la fatalité de l'exagération de ces deux forces lors de l'activité. Gennaro d'Errico [2] a prouvé la réalité du fait en provoquant par l'injection de produits de la fatigue la coulée d'une lymphe surabondante, à Δ faible et bientôt sanguinolente et riche en subtances protéiques. Asher, Nolf, Japelli paraissent avoir démontré l'exagération de la pression osmotique, avec un appel d'eau consécutif, dans les cellules salivaires actives.

C) Le troisième temps de la sécrétion est l'élimination.

La filtration est active dans certains cas. Au niveau de la capsule de Bowman elle paraît intervenir seule. Mais, partout ailleurs, elle ne saurait expliquer la sortie du liquide des cellules et sa coulée dans les canaux d'évacuation. On sait, par exemple, que dans le canal de Wharton la pression hydraulique de la salive est supérieure à celle du sang dans l'artère. On n'ignore pas non plus que, chez l'animal atropinisé, la salivation reste nulle, malgré l'excitation répétée de la corde du tympan, alors pourtant que la congestion vasculaire se produit normalement et que la pression sanguine intra-glandulaire s'exagère.

Où donc devons-nous chercher la «vis à tergo» à laquelle nous devons la progressive évacuation des cellules glandulaires? Quand la cellule, sous l'influence de sa pression osmotique exagérée, attire de l'eau et se gonfle, sa turgescence évidemment augmente. Ainsi naît en elle la puissance qui favorise la sortie de ses solutions et de ses composantes internes. C'est ainsi qu'il faut probablement se figurer l'acte final du processus sécrétoire, véritable filtration extra-cellulaire se faisant sous pression, à travers un système de membranes physique-

[1] Roth. Arch. f. Phys. 1890.
[2] Gennarso d'Errico. Arch. intern. de phys. V. III. 1905—06.

ment et chimiquement modifiées par le travail dont l'élément a été préalablement le siège.

IV

Après avoir énuméré les facteurs essentiels qui interviennent dans la sécrétion, nous devons signaler, le facteur nerveux qui est peut-être le plus important.

Nous n'avons certes pas à l'étudier ici en tant que phénomène nerveux, mais nous devons l'envisager au point de son action sur la cellule, — soit donc sur le complexe de puissances qui y germent et y réagissent — pour essayer de définir son action intime. Malheureusement nous n'avons rien à dire parce que rien n'est connu en ce qui concerne l'action intime du système nerveux sur les phénomènes envisagés plus haut.

Il appartient à la science de demain de déchiffrer ce problème complexe, important et intrigant.

Arrivé au terme de notre analyse, nous nous rendons nettement compte du grand nombre d'inconnues qui subsistent encore, mais nous entrevoyons cependant la théorie physique qui se dégage progressivement des faits déja démontrés. — Et nous restons de plus en plus convaincus de l'existence du processus sécrétoire dans tous les systèmes cellulaires, et de la nécessité qu'il y a à scruter simultanément la cellule ordinaire et la cellule glandulaire pour faire progresser sérieusement nos idées.

Über die physikalische und sekretorische Theorie des Gasaustausches in den Lungen

von: A. LOEWY (Berlin.)

Wenn schon bis vor nicht langer Zeit rein physikalische Kräfte für ausreichend erachtet wurden, den Durchtritt *gelöster* Stoffe durch die Membranen des tierischen Körpers zu bewirken, so schien für die Diffusion *gasförmiger* Substanzen eine andere Annahme garnicht in Betracht zu kommen. Durch zahlreiche Detailarbeit ist erwiesen worden, dass nicht für alle im Tierkörper verwirklichten oder experimentell gesetzten Bedingungen rein physikalische Prozesse auszureichen scheinen zur Erklärung der Diffusionsvorgänge *gelöster* Substanzen, sodass man sich zur Annahme einer Mitwirkung besonderer zellularer Kräfte veranlasst sah. Allerdings zeigte es sich hinterher, dass für einzelne Fälle, wie solche z. B. HAMBURGER für die Darmresorption sicherstellen konnte, die Annahme vitaler Zellkräfte etwas voreilig erfolgt war, da unsere Einsicht in die rein physikalischen Vorgänge, die bei dem Durchtritt gelöster Stoffe durch die Darmwand mitspielen, ungenügend gewesen war.

Die Anschauung, dass der Durchtritt von Gasen durch die Membranen des tierischen Organismus ausschliesslich nach den Gesetzen der Physik der Gase erfolge, d. h. nur so, dass die Gase von Orten höheren, zu Orten niedrigeren Partiardruckes wandern, blieb weit länger unangefochten, aber auch an ihr ist gerüttelt worden, und zwar mit dem Erfolge, dass heute der Standpunkt, den die meisten Physiologen in dieser Frage einnehmen, ein ganz unsicherer ist. Das Vorkommen rein physikalischer Prozesse nehmen wohl die meisten an, daneben jedoch halten viele zellulare, oder wie BOHR es genannt hat, sekretorische Prozesse in mehr oder weniger grossem Umfang für möglich oder schon für bewiesen.

Wie weit reicht nun auf Grund der vorliegenden Untersuchungen die physikalische Anschauung zur Erklärung des Gasdurchtrittes durch Membranen im lebenden Körper aus, und welche Tatsachen widersprechen ihr?

Es handelt sich bei dieser Frage wesentlich um einen Gasdurchdritt in der Lunge, durch die Lungenwände in die Lungenkapillaren. Er erfolgt hier in grösstem Massstabe und ist der Untersuchung relativ leicht zugängig.

Dass in der Lunge eine Gasdiffusion überhaupt vorkommt, wird von niemand bestritten, auch nicht von Bohr, der bekanntlich der erste und energischste Verfechter der Sekretionstheorie ist, wenigstens soweit es sich um den Sauerstoff- und Kohlensäuredurchtritt handelt. Sauerstoff soll unter Vermittelung der Zellen der Lungenalveolenwand in das Blut, Kohlensäure aus dem Blute in das Lungeninnere sezerniert werden. Für andere Gase lässt Bohr reine Diffusionsprozesse gelten, für Sauerstoff und Kohlensäure höchstens Diffusion durch die interzellulare Substanz. Jedenfalls lässt sich zeigen, dass durch die Wände überlebender Lungen Gase in *beiderlei* Richtung in *gleicher* Weise hindurchzutreten vermögen, ebenso dass im Versuch am lebenden Tiere nach Füllung der Lunge mit Stickstoff oder Wasserstoff der Sauerstoff den Diffusionsgesetzen gemäss aus dem Blute in die Lungenalveolen übertritt.

Aber auch bei *quantitativer* Betrachtung der Lungenatmung, d. h. bei Berücksichtigung der Sauerstoff- und Kohlensäuremengen, die in der Zeiteinheit durch die Lungenwand passieren müssen, genügen Diffusionsprozesse, um selbst den *maximalen* Bedarf, der bisher je beobachtet worden ist, zu ermöglichen. In maximo ist bei intensivster Muskelarbeit ca. das zehnfache des Ruhebedarfes an Sauerstoff erforderlich. Der Übertritt solcher Mengen war nach den älteren Versuchen Hüfners, die früher als Grundlage der Betrachtung dienten, unmöglich. Aber Hüfner benutzte für seine Versuche ein porenhaltiges wasserdurchtränktes Mineral: das Hydrophan, und schloss aus seinen Befunden, dass die Lunge dem Gasdurchtritt den zehnfachen Widerstand entgegensetzt, wie eine gleich dicke Wasserschicht. Benutzt man jedoch direkt das Lungengewebe für solche Diffusionsversuche, z. B. wie Loewy und Zuntz überlebende Froschlungen, so findet man, dass das Lungengewebe trotz seiner festen Bestandtheile sogar *leichter* als Wasser, Gase durch sich hindurchtreten lässt, und zwar geschieht die Diffusion etwa doppelt so schnell wie durch Wasser. Diese auffallende Tatsache erklärt sich vielleicht dadurch, dass die Membran der Lungenepithelien

infolge ihres Lipoidgehaltes, den man ja wohl auch für die Zellen der Lungenalveolen annehmen darf, mehr Sauerstoff absorbiert als Wasser. Nach den Ergebnissen von Loewy und Zuntz können bei Atmung atmosphärischer Luft sechs Liter Sauerstoff pro Minute durch die Lungen hindurchtreten, wenn man die Lungenoberfläche mit Zuntz zu 90 qm anannimmt; 9,5 Liter, wenn mit Hüfner zu 140 qm. Der Ruhebedarf beträgt pro Minute bekanntlich nur ein viertel Liter Sauerstoff im Durchschnitt.

Diese Werte ergeben sich, wenn man in bekannter Weise von der sogenannten alveolaren Sauerstoffspannung bei der Berechnung ausgeht. Man erhält bei weitem niedrigere Werte für die Sauerstoffdiffusion durch die Lungenwand, wenn man Bohr folgend, nicht die Sauerstoffspannung in den Alveolen, vielmehr die in der *Lungenoberfläche* zu Grunde legt. Als Lungenoberfläche bezeichnet Bohr die äusserste an die Alveolen anstossende Schicht der Lungenwand. Auf Grund der von ihm eingeführten sogenannten Invasionslehre berechnet nun Bohr, dass zum Eintritt von Gas in die Lungenoberfläche ein erheblicher Druck erforderlich ist, der schon bei Körperruhe 29 mm Hg beträgt, bei gesteigerter Sauerstoffaufnahme mehr und mehr wächst, sodass er bei einem ums vierfache gesteigerten Sauerstoffverbrauch schon ca. 100 mm ausmacht. Da die alveolare Sauerstoffspannung gleichfalls wenig über 100 mm Hg beträgt, ist für diesen Fall der Sauerstoffdruck in der Lungenoberfläche gleich 0, und bei noch grösserem Sauerstoffverbrauch, den Bohr allerdings nicht für möglich hält, wenigstens für längere Zeit nicht, der aber häufig beobachtet wird, müsste der Sauerstoffdruck in der Lungenoberfläche negativ werden. Ebenso lässt sich berechnen, dass bei Muskelarbeit in luftverdünnten Raum, z. B. im Höhenklima der Druck in der Lungenoberfläche bald negativ werden müsste, wass natürlich unmöglich ist. Mag Bohrs Anschauung auch theoretisch berechtigt sein, seine Zahlenwerte sind jedenfalls nicht zutreffend, und wir sind vorläufig noch auf die Sauerstoffspannungen in den Lungenalveolen als Grundlage angewiesen.

Wenn die Diffusionstheorie richtig sein soll, so muss die alveolare Sauerstoffspannung stets höher sein, als die in den Lungenkapillaren, die alveolare Kohlensäurespannung niedriger als die im Lungenkapillarblut. Allerdings brauchen die Differenzen nur sehr gering zu sein. Um den Gaswechsel bei

Körperruhe zu ermöglichen, braucht die Sauerstoffspannung in den Alveolen nur um 1 mm höher, die Kohlensäurespannung nur um 0·02 bis 0·03 mm niedriger zu sein, als die analogen Spannungen in den Lungenkapillaren. Nun finden sich aber in den Versuchen, in denen gleichzeitig die Gasspannungen im Lungenarterienblute und in den Lungenalveolen ermittelt wurden, auch solche, in denen das Verhältniss umgekehrt war; so schon in Nussbaums älteren Versuchen für die Kohlensäure, für Kohlensäure und Sauerstoff in Bohrs eigenen Versuchen. Diese Ergebnisse sind mit physikalischen Vorgängen nicht verträglich und so kommt Bohr eben zur Annahme einer Sekretion der Gase in den Lungenzellen. Die Annahme einer Sekretion von Gas hat nichts Unmögliches mehr, denn wenigstens in der Schwimmblase der Fische muss man sie angesichts der ausserordentlich hohen Sauerstoffspannungen, die in ihr zu finden sind, zulassen. Aber die Schwimmblase besitzt in dem sogenannten Oval ein besonderes drüsenartiges Organ dafür. Zudem kann man Schwimmblase und Lunge darum nicht gut in Analogie setzen, weil erstere für Sauerstoff absolut undurchgängig zu sein scheint, letztere eben nicht.

Trotzdem muss man auch für die Lunge eine Sekretion annehmen, wenn der Gasaustausch entgegen den Diffusionsgesetzen verläuft. Das war bei Bohr, wie erwähnt, in *einigen* Versuchen der Fall. Deshalb nimmt Bohr an, dass die Gassekretion nur wenn das Sauerstoffbedürfniss des Körpers es erfordert, z. B. bei Sauerstoffmangel besonders lebhaft und nachweisbar wird, sonst jedoch nicht. In einem gewissen Gegensatz zu Bohrs Ergebnissen stehen die von Haldane und Smith, die bei Gesunden *stets* eine höhere Sauerstoffspannung im Blute fanden als in den Alveolen der Lunge, und eine besonders hohe bei Sauerstoffatmung, wo gewiss kein Bedürfniss nach einer Sauerstoffsekretion vorliegt. Jedoch möchte ich glauben, dass in der besonderen Methodik von Haldane und Smith ein Grund zum Zweifel an der Richtigkeit ihrer Ergebnisse liegt. Aber auch Bohrs erwähnte Versuche scheinen mir noch keinen unanfechtbaren Beweis für eine Gassekretion zu liefern. Wenn man nämlich gleichzeitig die Gasspannung in der Lunge und im Lungenarterienblute bestimmt, so lässt die aufgefangene Atemgasprobe einen genauen Durchschnitt der Lungengasspannungen während des ganzen Versuches berech-

nen, da sie einen genauen Durchschnitt der Exspirationsluft während des ganzen Versuches darstellt. Für die Blutgasspannungen im Verlaufe des ganzen Versuches lässt sich jedoch *kein* Mittelwert berechnen, denn dass Blut wechselt dauernd im Blutgastonometer und die in diesem gefundenen Gasspannungen können höchstens den Spannungen des während der letzten Minuten des Versuches durch das Tonometer geflossenen Blutes entsprechen. Daher sind die Gasspannungen, die man für die Atemluft und diejenigen, die man für die Blutgase findet, nicht vollkommen vergleichbar.

Ebensowenig wie *diese* Versuche einen vollgültigen Beweis für die Sekretionstheorie liefern können, ebensowenig können es weitere, in denen Bohr den Gaswechsel beider Lungen gesondert bestimmte, dabei den Luftzutritt auf der *einen* Seite beschränkte und fand, dass auf dieser Seite mit verminderter Atmung der Gaswechsel geringer war, als auf der frei atmenden Seite. Diese Versuche beweisen deshalb nichts für eine Sekretion, weil durch die sich wenig erweiternde Lunge weniger Blut passiert, als durch die energischer atmende, und weil eine geringere Blutdurchströmung, wie Maar übrigens direkt zeigte, zu einem geringeren Gaswechsel als eine lebhaftere Blutdurchströmung führen muss. Auch dass einseitige Vagusdurchschneidung die in der Norm gleichmässige Verteilung des Gaswechsels über beide Lungen derart abändert, dass der Gaswechsel auf der operierten Seite steigt, auf der nicht operierten sinkt, beweist keine sekretorischen Prozesse, die von Nervensystem aus geregelt werden, denn der Vagus ist, wie Krogh zeigte, der vasomotorische Nerv der Lungen; seine Durchschneidung führt zu vermehrter Blutdurchströmung in den Lungen und damit müssen dann naturgemäss die Gaswechselvorgänge auf der Seite des durchschnittenen Vagus zunehmen.

Auch in den Versuchen von Krogh, der am Frosch den Haut- und Lungengaswechsel studierte und zu dem Ergebniss kommt, das ersterer nach den Gesetzen der Gasdiffusion verläuft, letzterer dagegen vom Nervensystem reguliert wird, spielt jedenfalls die wechselnde Blutdurchströmung der Lungen eine Rolle. Auch hier sind Änderungen der Zirkulation an den Gaswechseländerungen beteiligt.

Alle bisher zusammengestellten Versuche, die als die wesentlichsten Grundlagen der sekretorischen Theorie angesehen wur-

den, können meiner Meinung nach eine völlig ausreichende Stütze für eine so fundamentale Änderung unserer theoretischen Anschauung über den Gasdurchtritt durch die Lungenwand nicht abgeben, weil sie teils eine andere Deutung zulassen, teils experimentell nicht einwandsfrei sind. Dagegen ist *eine* Versuchsserie Bohr's allerdings physikalisch nicht deutbar und scheint, wenn ihre Ergebnisse sich bestätigen, wenigstens für die gewählten Versuchsbedingungen sekretorische Prozesse zu erweisen. Bohr untersuchte auch hier gesondert die Atmung in beiden Lungen. Die eine atmete atmosphärische, die andere kohlensäurehaltige Luft, sodass in den Alvoelen der einen Seite sich ca. 3%, in der der anderen sich ca. 9% Kohlensäure fanden. Das Mischblut beider Lungen, das ins linke Herz strömte, hatte eine Kohlensäurespannung, die zwischen beiden Werten lag und auch im venösen Blut, das aus dem rechten Herzen durch die Lungen strömte, war die Kohlensäurespannung niedriger als in der Kohlensäure atmenden Lunge. Nach physikalischen Gesetzen hätte unter diesen Umständen Kohlensäure aus dieser Lunge ins Blut übertreten müssen, trotzdem ist es nach den Ergebnissen Bohrs auch in dieser Lunge zu einer Ausscheidung von Kohlensäure aus dem Blute in die Lunge gekommen, also aus einem Medium mit niedrigerer in eines mit höherer Kohlensäurespannung.

Die Richtigkeit dieser Ergebnisse vorausgesetzt, enthalten sie einen *Beweis*, dass sich sekretorische Prozesse in der Lungenwand abspielen können, durch die einer Kohlensäureüberschwemmung des Körpers mit ihren Folgen vorgebeugt werden kann. Man wird sich auf Grund dieses einen Falles nicht mehr prinzipiell der Sekretionstheorie ablehnend gegenüberstellen dürfen, aber es wäre doch wohl verfehlt, nun schon den *ganzen* Gasaustausch zwischen Lungenluft und Blut sekretorisch aufzufassen und zu versuchen, das ganze Tatsachenmaterial der Atmungslehre durch Sekretionsprozesse zu erklären, angesichts der Tatsache, dass Diffusionsprozesse sicher mit ablaufen.

Vielmehr scheint der gegebene Standpunkt der zu sein, durch weitere Untersuchungen festzustellen, ob und unter welchen weiteren Bedingungen noch der Gasaustausch in der Lunge sich in einer Richtung abspielt, die den physikalischen Gesetzen zuwiderläuft; durch ein solches induktives Vorgehen muss der Anteil präzisiert werden, den physikalische und

sekretorische Prozesse bei der Lungenatmung haben, und es müssen die Grenzen festgestellt werden, die beiden unter verschiedenen Atmungsbedingungen gegeben sind. Solange wir nicht wissen, welches die Bedingungen sind, unter denen Sekretionsprozesse einsetzen und nicht nachweisen können, dass sie auch unter normalen Verhältnissen mit eingreifen, erscheint es vorläufig noch gerechtfertigt bei der Betrachtung des normalen Atmungsvorganges, der ja durch Diffusionsprozesse vollständig erklärt werden *kann*, von diesen auszugehen.

Dadurch vermeiden wir es auch, den *praktischen* Bestrebungen, die darauf abzielen, bei Zuständen von Sauerstoffmangel durch Einatmung von Sauerstoff Hilfe zu bringen, die theoretische Basis zu entziehen. Die Benutzung der Sauerstoffeinatmungen ging ja bis jetzt ausschliesslich davon aus, dass der Sauerstoff nach physikalischen Gesetzen ins Blut übertritt, und die Erfolge, die die Sauerstoffeinatmung in geeigneten Fällen bisher hatte, rechtfertigten vollkommen diese Anschauungsweise.

RESUMÉ.

Sowohl an der überlebenden Lunge wie im Tierversuch lässt sich zeigen, dass die Lunge Sauerstoff und Kohlensäure in beiderlei Richtung durch ihre Wand nach den Gesetzen der Gasdiffusion hindurch treten lässt. Diese genügt auch um bei den in den Lungenalveolen und im Lungenkapillarblute herrschenden Gasspannungen soviel O_2 in das Lungenkapillarblut hinein und soviel CO_2 herausdiffundieren zu lassen, dass auch der grösste bisher beobachtete Gaswechsel vor sich gehen kann.

Die Versuche, die demgegenüber eine *Gassekretion* in den Lungen beweisen sollen, sind nicht absolut einwandfrei, bis auf diejenigen Bohrs, in denen bei Einathmung von Kohlensäure unter einer Spannung, die die im Venenblute übertrifft, eine Abgabe dieser aus dem Blute festgestellt werden konnte. Dieses Ergebnis widerstreitet den physikalischen Gesetzen. Vorerst steht es allein da und es ist erst noch zu erweisen, ob auch unter *normalen* Verhältnissen eine Sekretion vor sich geht.

Jedenfalls ist es nicht gerechtfertigt schon jetzt die *normalen* Gasaustauschprozesse in der Lunge durch einen sekretorischen Vorgang erklären zu wollen.

Die Rolle des roten Blutfarbstoffs bei der Sauerstoffversorgung des Körpers.

Von Dr. BÉLA v. REINBOLD, Privatdozent, Adjunkt am physiologisch-chemischen Institut der Universität Kolozsvár.

Durch die, mit der Luftpumpe angestellten grundlegenden Versuche von BOYLE, PRIESTLEY, DAVY und MAGNUS[1] wurde die seinerzeit höchst überraschende Tatsache festgestellt, dass aus dem Blute unter vermindertem Druck, Gase entweichen und diese erhebliche Mengen freien Sauerstoffs enthalten. Die Zusammensetzung der Blutgase wurde später von LOTHAR MEYER,[2] SCHÖFFER,[3] PFLÜGER,[4] und vielen anderen Forschern auf das Sorgfältigste geprüft. Die auf den Zusammenhang des Blutsauerstoffs mit irgend welchem Bestandteile des Blutes gerichteten Forschungen wurden erst nach der, durch F. HOPPE-SEYLER[5] erfolgten Einführung der spektroskopischen Prüfung des Blutes mit Erfolg gekrönt. Im Jahre 1864 machte HOPPE-SEYLER die wichtige Beobachtung, dass zwischen der Lichtabsorption der, von ihrem Sauerstoff durch CO_2-Strom oder Fäulniss befreiten und der mit Luft geschüttelten Hämoglobinlösung gewisse Unterschiede bestehen.[6] Er teilte ferner den wichtigen Befund mit, dass die Hämoglobinkristalle, solange sie unzersetzt sind, lose gebundenen Sauerstoff enthalten, der sich durch Erwärmen im Vakuum entfernen lässt.[7] Er beobachtete, dass die hellrote Färbung der «Blutkristalle» von ihrem Gehalte an lose gebundenem Sauerstoff herrührt.

[1] POGGEND. Annal. Bd. XXXVI. S. 685, 1835; Bd. XL. 583, 1837; Bd. LVI. S. 177, 1842.

[2] Zeitschr. f. rationelle Medicin Bd. VIII. S. 256. 1856.

[3] Berichte der k. Akademie in Wien, naturw. Klasse Bd. XLI. S. 519. 1860.

[4] PFLÜGER. Über die Kohlensäure des Blutes. Bonn, 1864.

[5] Arch. f. pathol. Anatomie und Physiologie, Bd. XXIII. S. 446, 1862.

[6] Ebendaselbst, Bd. XXIX. S. 233, 1864.

[7] Ebendaselbst. S. 597. 1864.

In demselben Jahre machte STOKES,* unabhängig von HOPPE-SEYLER, die nicht minder wichtige Beobachtung, dass das Blut mit dem, nach ihm benannten milde wirkenden Reduktionsmittel behandelt, sein Absorptionsspektrum ändert. Er gab zugleich eine genaue Beschreibung des von ihm Cruorin genannten «reduzierten» Hämoglobins.

Diese Entdeckung gab einen direkten Beweis für den Zusammenhang des Blutsauerstoffs mit dem Blutfarbstoff und machte die physiologische Rolle dieses letzteren in grossen Zügen klar.

Trotz der zahlreichen Beobachtungen und experimentellen Ergebnissen, welche auf diesem Gebiete vorliegen und zum Teil von klassischer Exaktheit sind, herrscht über die Detailfragen der Sauerstoffaufnahme durch das Hämoglobin keine volle Klarheit. Die Vorstellungen über die wichtigsten chemischen und physiologischen Eigenschaften des Hämoglobins, besonders über seine chemische Einheitlichkeit, seine Sauerstoffkapazität und die Dissoziationsspannung seiner Sauerstoffverbindung sind durchaus nicht einheitlich. Die Ansichten weichen am weitesten von einander bei der Betrachtung der physiologischen Verhältnisse ab.

Die Unklarheiten finden ihre Erklärung in den besonderen Schwierigkeiten, welchen die Einschaffung, Erhaltung und Prüfung des chemisch reinen, unverdorbenen Hämoglobins unterworfen sind. Noch mehr als diese, trägt zu den Unklarheiten der Umstand bei, dass die Unterscheidung des frischen, unverdorbenen Oxyhämoglobins von dem schon teilweise verdorbenen, auf einfachem spektroskopischem Wege nicht möglich ist. Die irrtümliche Beurteilung der Reinheit der untersuchten Präparate kann leicht zu Fehlschlüssen führen; wenn man für diese eine physiologisch wahrscheinlich klingende teleologische Erklärung findet, so gehen sie beinahe unaustilgbar in das Gemeinwissen über und kehren selbst nach ihrer mehrfachen Widerlegung stets wieder.

Die chemische Einheitlichkeit des Hämoglobins.

Die erste prinzipielle Frage, welche sich bei der Betrachtung der physiologischen Rolle des Hämoglobins aufdrängt,

* Proc. Roy. Soc. London, Bd. XIII. S. 357, 1864. Phil. Magazin 1864. Nov. S. 391.

ist die über dessen chemische Individualität und Einheitlichkeit. Es besteht wohl kein Zweifel darüber, dass das Hämoglobin nicht bei allen Tierarten genau dieselbe Zusammensetzung besizt. Den verschiedenen Elementaranalysen, deren Resultate ziemlich grosse Schwankungen aufweisen, kann man keinen grossen Wert zuschreiben. Die Analysenzahlen verschiedener Autoren für das Hämoglobin derselben Tierart weichen doch viel mehr von einander ab, als die Zahlen eines und desselben Autors für das Hämoglobin verschiedener Tierarten. Einen viel wichtigeren Hinweis auf die Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung der verschiedenen Hämoglobine gibt die Verschiedenheit der Kristallformen.[1] Die Unterschiede der Kristallformen hängen, nach Halliburton,[2] sehr warscheinlich mit dem verschiedenen Gehalt an Kristallwasser zusammen. Immerhin bleibt es eine offene Frage, warum das eine Hämoglobin mehr, das andere weniger Kristallwasser aufnimmt.

Es ist eine weitere Frage, wie tiefgreifend die zweifellos vorhandenen Unterschiede sind. Nach Hüfner und Otto[3] beschränken sich diese auf den eisenfreien Teil des Hämoglobins, während der eisenhaltige, physiologisch wichtige Teil stets dieselben charakteristischen Eigenschaften aufweist und somit auch wahrscheinlich stets dieselbe Zusammensetzung besitzt. Diese Ansicht findet ihre Hauptstütze im spektroskopischen Verhalten des Blutfarbstoffs. Das Blut sämtlicher Wirbeltiere, sowie auch einiger anderen Tierarten, zeigt genau dasselbe Absorptionsspektrum, mit den zwei Absorptionsstreifen zwischen den Fraunhoferschen Linien D und E, welche sich durch die Einwirkung von Reduktionsmitteln oder des Vakuums in einen einzigen Streifen vereinigen. Es soll jedoch schon jetzt hervorgehoben werden, dass feinere Unterschiede in den Absorptionsspektren ohne Anwendung eines Spektrophotometers durchaus nicht zu erkennen sind. Es fehlt darum jenen spektroskopischen Beobachtungen über die Indentität, oder Verschiedenheit der Blutfarbstoffe, welche mit spektrophotometrischen Angaben nicht ausgerüstet sind, jede Beweiskraft. Nach

[1] Preyer. Die Blutkrystalle, Jena. 1871.

[2] The Journal of Physiol. VII. Proceedings of the Physiological Society. II. 13. 1886.

[3] Arch. f. d. ges. Physiologie, Bd. XXXI. S. 240.

VIERORDTS Erfahrungen besteht zwischen den Extinktionskoeffizienten zweier Spektralregionen ein, für den betreffenden Farbstoff charakteristisches, ganz konstantes Verhältnis. HÜFNER und seine Schüler bestimmten die Extinktionskoeffizienten von Lösungen verschiedenster Blutarten in den Spektralregionen *D* 32 *E*—*D* 23 *E* (ε_0) und *D* 63 *E*—*D* 84 *E* (ε'_0) und fanden das Verhältniss beider Werte auffallend konstant. Ihre mit dem alten HÜFNERschen Spektrophotometer erhaltenen Resultate finden sich in der untenstehenden kleinen Tabelle:

Tierart	$\frac{\varepsilon'_0}{\varepsilon_0}$	Autor
Pferd	1,352	OTTO [1]
Schwein	1,33	OTTO [2]
Hund	1,330	HÜFNER [3]
«	1,330	
Ratte	1,337	
Meerschweinchen	1,359	v. NOORDEN [4]
Eule	1,311	
Katze	1,326	
Mensch	1,320	

Nach der Beschreibung seines neuen Spektrophotometers [5] wählte HÜFNER für die Bluntuntersuchungen ein für allemal die Spektralregionen $\lambda = 554 - 565\ \mu\mu$ und $\lambda = 531{\cdot}5 - 542{\cdot}5\ \mu\mu$ aus. Die mit diesem Apparate angestellten Versuche ergaben für das Oxyhämoglobin den Quotienten $\frac{\varepsilon'_0}{\varepsilon_0} = 1{\cdot}578$. Um diesen Quotienten bei verschiedenen Tierarten vergleichen zu können, liegen in der Litteratur wenig zahlenmässige Angaben vor. Wir stützen uns folglich in dieser Frage an Hüfners folgende Angaben: [6] «— *denn niemals kommt,* nach zahlreichen Messungen, die in den letzten Jahren beinahe täglich, sei es von mir selbst, sei es von meinen Schülern mit meinem neuen Apparate ausgeführt wurden, *bei frischem, unverdorbenem Blute* (von Rindern, Schweinen und Kaninchen) *der Fall vor,*

[1] Arch. f. d. ges. Physiologie, Bd. XXXI. S. 240, 1882.
[2] Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. VII. S. 57, 1882.
[3] Vgl. v. NOORDEN. Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. IV. S. 9, 1880.
[4] l. c.
[5] Zeitschr. f. physikal. Chemie Bd. III. S. 562, 1889.
[6] Arch. f. (Anat. u.) Physiologie 1894, 132 ff.

dass im Spektrum seiner mit 1/10 *procentiger Sodalauge bereiteten und mit Luft geschüttelten Lösung der Quotient* $\frac{\varepsilon'_0}{\varepsilon_0}$, *oder was dasselbe ist, der Quotient*, $\frac{A_0}{A'_0}$, *wesentlich kleiner als 1·578 wäre».*

Bardachzi [1] bestimmte denselben Quotienten im Blute des *Thalassochelys corticata* und fand diesen 1·547—1·576, im Mittel 1·561. Dreser [2] fand den Quotienten beim Menschen 1·557, Reid [3] im Hundeblut 1·566—1·593, L. G. de Saint-Martin [4] bei Menschen 1·59—1·63 und bei einem Hunde ebenfalls 1·59—1·63.

Die Übereinstimmung dieser Werte spricht entschieden für die Identität des gefärbten Komponenten der Hämoglobine verschiedener Herkunft. Einen weiteren Beweis für die Einheitlichkeit der gefärbten Gruppe des Hämoglobins bringt der Umstand bei, dass auch dessen nächste Derivate sich spektroskopisch einheitlich verhalten.

Hüfner [5] stellte für das «reduzierte» Hämoglobin den Quotienten $\frac{\varepsilon'_r}{\varepsilon_r} = 0·762$ fest und fand diesen für verschiedene Blutarten ebenfalls konstant.[6] Für das Methämoglobin aus Schweineblut ergab sich mit Hüfners älterem Apparat der Quotient $\frac{\varepsilon'_m}{\varepsilon_m} = 0·764$,[7] resp. 0.733,[8] für das Methämoglobin aus Hundeblut 0·762.[9] Die spektrophotometrischen Konstanten der schwach alkalischen Lösungen des kristallinischen Methämoglobins wurden mit Hüfners neuem Apparate durch R. v. Zeynek [10] festgestellt. Er fand für das Pferdemethämoglobin den Quotienten $\frac{\varepsilon'_m}{\varepsilon_m} = 1·187$ (Mittelwert mehrerer Beobachtungen), für das Schweinemethämoglobin $\frac{\varepsilon'_m}{\varepsilon_m} = 1·183$ (Mittelwert)

[1] Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XLIX. S. 465, 1906.
[2] Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXIX. S. 119, 1891.
[3] The Journal of Physiology Bd. XXXIII. S. 12—19.
[4] Compt. rend. de l'Acad. des Sc. de Paris, Bd. 131 S. 506, 1900.
[5] l. c.
[6] Zahlenmässige Angaben finden sich in der Litteratur leider nicht vor.
[7] Hüfner u. Otto, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. VII. Seite 65, 1882.
[8] Otto, Arch. f. die ges. Physiologie Bd. XXXI. S. 245. 1883.
[9] Otto, l. c.
[10] Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899. S. 464 ff.

und für das nicht kristallisierbare Rindermethämoglobin 1.176 (einzelne Beobachtung). BARDACHZI[1] fand für das Methämoglobin aus dem Blute der *Thalassochelys corticata* $\frac{\varepsilon'_m}{\varepsilon_m} = 1.185$.

Die vorliegenden Angaben genügen um die Identität der gefärbten, physiologisch wichtigen Gruppe des Hämoglobins verschiedener Herkunft wahrscheinlich zu machen. HÜFNER[2] sah sogar im Umstande, dass gleich konzentrierte Lösungen verschiedener Hämoglobine dieselbe Extinktion bewirken, d. h. das sogenannte Asorptionskoeffizient ($A = \frac{\varepsilon}{c}$; «c» bedeutet die Konzentration) in jedem untersuchten Falle gleich gefunden wurde, einen Beweis dafür, dass das Hämoglobinmolekül als Ganzes in jedem Falle gleich gross is. Aus der Konstanz von «A» kann man jedenfalls den Schluss ziehen, dass das Verhältniss des gefärbten Teils zum farblosen Komponenten je nach der Tierart nicht variirt. Es muss allerdings zugegeben werden, dass ein einheitlicher Überblick dieser Verhältnisse zur Zeit noch nicht vorliegt, so dass eine Reihe zusammenhängender Bestimmungen der spektrophotometrischen Konstanten, ausgeführt von demselben Autor, an demselben Apparate höchst wünschenswert erscheint.

Entgegen der Annahme der Einheitlichkeit des Hämoglobins. beziehungsweise seines gefärbten Komponentes werden zweierlei Einwände erhoben. Die erste Reihe dieser wird von BOHR[3] und seiner Schule vertreten und beruht ausschliesslich auf gasanalytischen Beobachtungen. Auf Grund des Befundes, dass seine verschiedenen Hämoglobinpräparate Unterschiede in der Sauerstoffabsorption aufwiesen, nimmt BOHR im Blute eines Individuums eine Reihe von verschiedenen Hämoglobinen an, welche er mit α, β, γ und δ bezeichnet. Wir werden auf diese noch zurückkehren müssen, es soll jedoch schon jetzt hervorgehoben werden, dass BOHRS diesbezüglichen Untersuchungen nicht mit der spektrophotometrischen Prüfung seines Versuchsmaterials unterstüzt sind und somit der Verdacht einer Verunreinigung seiner Hämoglobinlösungen mit Methämoglobin nicht widerlegt werden kann. Aus diesem

[1] l. c.
[2] Arch. f. (Anat. u.) Physiologie. 1903. 223.
[3] Skandinavisches Arch. f. Physiologie. Bd. III. S. 76. 1892.

Grunde wurden BOHRS Angaben von HÜFNER[1] auf das Entschiedenste zurückgewiesen.

Ähnliche Beobachtungen, wie diejenigen von BOHR, wurden auch von L. G. de SAINT-MARTIN[2] mitgeteilt. Da aber dieser Autor seine Sauerstoffabsorptionsversuche nicht mit isoliertem Hämoglobin, sondern mit Blut anstellte, so wäre ein Schluss aus den Schwankungen der Sauerstoffaufnahme auf das Vorhandensein verschiedener Hämoglobine jedenfalls unberechtigt.

Die zweite Gruppe der Einwände ist eigentlich nicht gegen die Annahme der chemischen Einheitlichkeit gerichtet, sondern bezweifelt die chemische Reinheit. H. ARON und F. MÜLLER[3] bestimmten in zahlreichen Fällen den Quotienten $\frac{\varepsilon'}{\varepsilon}$ des frischen, mit Luft geschüttelten Blutes mit HÜFNERS neuem Spektrophotometer. Sie ziehen aus ihren Bestimmungen den Schluss, dass der genannte Quotient im frischen Blute der Säugetiere nicht so konstant ist, wie dies HÜFNER und seine Schüler vorstellen. Es kommen sehr oft niedrigere Werte, als HÜFNERS Normalquotient vor.[4] Als Mittelwerte geben diese Autoren folgende Zahlen an:

[1] Arch. f. (Anat. u.) Physiologie 1894. S. 131 ff.

[2] Compt. rend. l'Acad. des Sc. de Paris, Bd. 131, S. 506, 1900.

[3] Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1906, Suppl. S. 106. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. L. 443. 1906. H. ARON, Biochemische Zeitschrift. Bd. III. S. 1, 1907.

[4] Die Bestimmungen wurden in den beiden Spektralregionen $\lambda = 569 - 557\ \mu\mu$ und $\lambda = 546 - 534\ \mu\mu$ ausgeführt. Der HÜFNERsche Quotient drückt aber das Verhältniss der Extinktionskoeffizienten in den beiden Regionen $\lambda = 554 - 565\ \mu\mu$ und $\lambda = 531{\cdot}5 - 542{\cdot}5\ \mu\mu$ aus. Da die untersuchten Spektralgegenden beider Autoren sich nicht völlig decken, so ist auch eine völlige Übereinstimmung der Quotienten nicht zu erwarten. Die von HÜFNER gewählten Spektralregionen entsprechen der dunkelsten Stelle des zweiten Absorptionsbandes und der hellsten zwischen den beiden Streifen; jede Verschiebung der untersuchten Regionen muss demnach eine Abnahme des Quotienten zu Folge haben. Die in diesem Falle vorhandene, an und für sich geringe Verschiebung konnte vielleicht auch dazu beitragen, dass ARON und MÜLLER für $\frac{\varepsilon'}{\varepsilon}$ niedrigere Werte, als HÜFNER, erhielten. Da aber ihre Bestimmungen, mit demselben Apparat, in denselben Regionen ausgeführt, manchmal auch höhere Werte lieferten, so kann dieser Umstand nicht als ausschliessliche Ursache der beobachteten Abweichungen gelten.

Tierart	Mittelwerte für $\frac{\varepsilon'}{\varepsilon}$	Beobachter
Kalb	1·465	Müller
	1·479	Aron
Hund	1·467	Müller
	1·460	Aron
Kaninchen	1·458	Müller
	1·491	Aron
Katze	1·421	Müller
	1·477	Aron
Pferd	1·437	Aron
Lama	1·114	Müller

Die einzelnen Bestimmungen lieferten Werte von 1·36 bis 1·60, die meisten lagen zwischen 1·44—1·50.

Aron nimmt zur Erklärung dieses Befundes an, dass im frischem Blute neben dem Oxyhämoglobin und dem «reduzierten» Hämoglobin noch ein Farbstoff vorhanden sei, welcher sich dem Methämoglobin ganz ähnlich verhält.

Die Möglichkeit einer «Verunreinigung» des Blutes durch Methämoglobin geht allerdings auch aus den Bestimmungen von Hüfner und seinen Schülern hervor. Diese Autoren erhielten nämlich auch öfters Werte, welche von dem, als Norm festgestellten nach abwärts abwichen. Die Blutproben, welche solche Werte lieferten, wurden als nicht frische, verdorbene, methämoglobinhaltige betrachtet und die erhaltenen Zahlen deshalb in die Berechnung der Konstanten des Oxyhämoglobins nicht eingezogen. Die Ausschaltung dieser verdächtigen Werte konnte mit voller Berechtigung geschehen, da die genannten Autoren die Feststellung der Konstanten des reinen Oxyhämoglobins, und nicht des eventuell methämoglobinhaltigen Blutes bestrebten. Die Vorwürfe von Aron und Müller,[1] wegen des Weglassens der niedrigeren und Zulassens der höheren Quotienten scheinen also nicht am Platze zu sein.

Man kann demnach die Hüfnerschen Bestimmungen doch als richtige gelten lassen und auf Grund der von ihm festgestellten Konstanz der spektrophotometrischen Werte die gefärbte Gruppe von Hämoglobinen verschiedener Herkunft, als mit grosser Wahrscheinlichkeit identisch betrachten. Diese Folgerung darf jedoch nicht auf das Hämoglobin als Ganzes aus-

[1] l. c.

gedehnt werden. In der Art der Verkuppelung des gefärbten Komponenten mit der Globingruppe, ferner in der Zusammensetzung und Konstruktion der letzteren können mannigfache Unterschiede bestehen, und das Verhalten des ganzen Moleküls in unbekannter Weise beeinflussen.

Noch viel mangelhafter sind unsere Kenntnisse über den Zustand, in welchem sich das Hämoglobin innerhalb der roten Blutkörperchen befindet. Wir sind zur Zeit nicht in der Lage entscheiden zu können, ob dieser Zustand einer sehr konzentrierten Lösung oder einer Verbindung des Hämoglobins mit irgend einer anderen Substanz, vielleicht mit Lezithin, entspricht.[1] Der Farbstoff der unbeschädigten roten Blutkörperchen verhält sich allerdings in vieler Hinsicht anders, als das gelöste Hämoglobin, und dieser Umstand ist geeignet, einige Abweichungen der Resultate verschiedener Autoren über die Gasabsorption des Blutfarbstoffs, zu erklären.

Die Sauerstoffkapazität des Blutfarbstoffs.

Nachdem die Möglichkeit einer lockeren chemischen Verbindung zwischen Blutfarbstoff und Sauerstoff festgestellt wurde, drängte sich, als nächste Aufgabe die Bestimmung der Mengenverhältnisse bei der Verkuppelung beider Körper auf. Die früheren Blutgasanalysen von Magnus, Nawrocki, Estor und Saintpierre[2] waren in dieser Richtung nicht zu verwerten, da die Menge des vorhanden gewesenen Hämoglobins diesen Forschern unbekannt geblieben ist. Die ersten Angaben über die Sauerstoffkapazität des Blutfarbstoffs, d. h. über die maximale Menge Sauerstoff, welche von der Gewichtseinheit Hämoglobin locker gebunden werden kann, rühren von Hoppe-Seyler,[3] Dybkowsky,[4] Preyer,[5] Strassburg[6] und

[1] Die von Hoppe-Seyler eingeführten Benennungen, Arterin und Phlebin weisen auf diesen besonderen Zustand des roten Blutfarbstoffs in den roten Blutkörperchen hin.

[2] Zitiert nach Dybkowsky, Med. chem. Untersuchungen von Hoppe-Seyler, Bd. I. S. 117 1866.

[3] Ebendaselbst, Bd. II. S. 191, 1868.

[4] Ebendaselbst, Bd. I. S. 117, 1866.

[5] De haemeglobino observationes et experimenta Dissertatio Bonnae 1866, S. 19.

[6] Arch. f. d. ges. Physiologie, Bd. IV. S. 454, 1871.

Quinquaud[1] her. Ihre Versuche wurden an Blutfarbstofflösungen teils durch Auspumpen der vorher mit Luft geschüttelten Lösung, teils durch Verdrängen des Sauerstoffs aus seiner Verbindung durch Kohlenoxyd, teils auf absorptiometrischem Wege, oder schliesslich durch Titrieren des bewegbaren Sauerstoffs durch eine Sulfhydratlösung ausgeführt. Die Ergebnisse dieser ersten Versuche schwankten zwischen weiten Grenzen.

Die grossen Schwankungen finden ihre Erklärung in der Unvollkommenheit der zur Bestimmung des Hämoglobins angewandten Methoden; es fehlte auch jede Kontrolle der Reinheit des angewandten Hämoglobins. Andererseits handelte es sich stets um die Bestimmung des auspumpbaren, austreibbaren, titrierbaren, oder zur Absorption gelangten Sauerstoffs; diese aber konnte wegen der sogenannten Sauerstoffzehrung, welche in der Anwesenheit reichlicher Mengen organischen Stoffes, eventuell Alkohols, möglicherweise einen erheblichen Werth erreichte, mit grossen Fehlern behaftet sein.

Um die Bestimmung des Hämoglobins sicherer zu gestalten, wandte sich Hüfner[2] an die spektrophotometrische Methode von Vierordt. Diese Methode hat neben der raschen und sicheren Bestimmung des Hämoglobins den grossen Vorteil, dass sie zugleich eine Beurteilung der Reinheit des angewandten Stoffes gestattet. Hüfners ersten absorptiometrischen Versuche, welche er mit der spektrophotometrischen Bestimmung des Blutfarbstoffs kombinierte, führten zu Resultaten, welche er, da die Möglichkeit der Sauerstoffzehrung nicht ausgeschlossen war, nicht für endgültige betrachten konnte. Um diese Gefahr umzugehen, entschloss er sich — gestützt auf eine Erfahrung von Hermann — die Sauerstoffkapazität des Blutfarbstoffs auf indirektem Wege, durch die Verdrängung des Kohlenoxyds aus seiner Kohlenoxydverbindung mittelst Stickoxyd, zu bestimmen.[3] Er fand, dass ein Gramm Blutfarbstoff die gleichen Mengen Sauerstoff oder Kohlenoxyd bindet, und zwar 1·202 cc. (gemessen bei 0° und 1 Met. Hg. Druck).

Marshall[4] erhielt bei seinen, mit Hämoglobin aus Hunde-

[1] Compt. rend. de l'acad. des Sc., Bd. 76. S. 1489, 1873.
[2] Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. I. S. 317 u. 386, 1877.
[3] Journal f. prakt. Chemie Bd. XXII. S. 362, 1880.
[4] Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. VII. S. 81, 1882.

blut ausgeführten Versuchen die gleiche (1·202), und Külz[1] mit Hämoglobin aus Schweineblut eine sehr naheliegende (1·254) Zahl.

Eine weitere Notwendigkeit einer Korrektion des oben angegebenen Wertes erwuchs aus der Vervollkommnung des Spektrophotometers und der neuen, genaueren Feststellung der spektrophotometrischen Konstanten des Blutfarbstoffs. Die Neubestimmungen unternahm Hüfner[2] zum Teil durch Bohrs widersprechende Angaben angeregt, unter strengster Berücksichtigung der Gesetze der physikalischen Absorption von Kohlenoxyd in Blutfarbstofflösungen. Seine Versuche wurden unter Ausschlus des Sauerstoffs mit CO, teils absorptiometrisch, teils durch das Verdrängungsverfahren an Lösungen von Blutkörperchen, oder an solchen von ohne Alkohol dargestellten Hämoglobinkristallen ausgeführt. Sie ergaben nach der Einführung einer theoretisch berechneten Korrektion des Absorptionskoeffizienten, das übereinstimmende Resultat, dass 1 gr. Hämoglobin sich mit 1·34 cc CO (gemessen bei 0° und 760 mm Hg Druck), also auch ebensoviel Sauerstoff verbindet. Die Richtigkeit dieser Zahl ist umso warscheinlicher, da die exakten Eisenbestimmungen von Zinoffsky[3] und Jaquet,[4] welche für das Hämoglobin den Eisengehalt von 0·336 resp. 0·335 % ergaben, auf ein minimales Molekulargewicht des Hämoglobins = ca. 16,600 hinweisen. Da das Molekulargewicht des Kohlenoxyds = 28 ist, so erfordert 1 gr. Hämoglobin, unter der Voraussetzung, dass ein Molekül von der berechneten Grösse, sich mit einem Molekül CO verbindet, genau 1·34 cc (= 0.001679 g) dieses Gases.

Da die Richtigkeit der von Hüfner bei der Berechnung dieser Versuchsresultate eingeführten Korrektionen von Haldane und Smith[5] bezweifelt wurde und auch L. G. de Saint Mar-

[1] Ebendaselbst. S. 384. 1883.

[2] Arch. f. Anat. u. Physiologie. 1894. S. 130.

[3] Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. X. S. 16. 1886.

[4] Ebendaselbst Bd. XIV. S. 289. 1890.

[5] The Journal of Physiology Bd. V. S. 295. 1900. Es darf hier nicht verschwiegen werden, dass die von Hüfner eingeführten Korrektionen insofern tatsächlich willkürlich sind, dass er in Ermangelung der Kenntniss der wahren Absorptionskoeffizienten des Kohlenoxyds für Hämoglobinlösungen, einen Wert aus den Resultaten seiner eigenen Versuche, als den wahrscheinlichsten, herausgriff, welcher geringer war, als der von L. Winkler (Zeitschr. f. physikalische Chemie Bd. IX.

TIN[1] neben einer Reihe von, mit HÜFNERS Angaben ziemlich genau übereinstimmenden Werten, auch eine Reihe nach unten abweichender Resultate erhielt, kehrte HÜFNER[2] nocheinmal zu dieser Frage zurück und bestimmte die Kohlenoxydmenge, welche, gestützt auf eine Beobachtung von HALDANE durch Ferricyankali aus dem Kohlenoxydhämoglobin ausgetrieben wird. Das Resultat stimmte bei der Anwendung frischer Lösungen mit der oben angegebenen Zahl vollkommen überein.

Als weitere, zwar indirekte Stütze dieser Angaben dient der Befund, dass 1 gr. Methämoglobin aus Pferdeblut sich mit 2·685 cc NO, also genau mit der doppelten Menge des vom Hämoglobin gebundenen Sauerstoffs, oder Kohlenoxyds, verbindet.[3]

Die prinzipielle Überzeugung der HÜFNERschen Schule, dass das Hämoglobin ein chemisch einheitlicher Körper sei, der sich auch Gasen gegenüber ganz einheitlich verhält, wurde von BOHR[4] angefochten. Er bestimmte mit seinem Absorptiometer die maximale Sauerstoffaufnahme verschiedener Hämoglobinpräparate und fand, dass diese auch von demselben Individuum stammend, verschiedene Mengen Sauerstoff aufnehmen. Er nimmt aus diesem Grunde das Vorhandensein einer ganzen Reihe von Hämoglobinen (α, β, γ, δ) im Blute an, welche sich hauptsächlich durch ihre Sauerstoffkapazität unterscheiden. Man trifft nach seinen Angaben «ab und zu eine Hämoglobinauflösung, die pro Gramm Hämoglobin ungefähr doppelt soviel Sauerstoff aufnimmt, als das Oxyhämoglobin»;

Seite 17, 1892.) für Wasser bestimmte Koeffizient. Die Unterschiede zwischen den ursprünglichen und den korrigierten Werten glaubte HÜFNER durch die Annahme einer stattgehabten Dissoziation des Kohlenoxydhämoglobins erklären zu können. Diese Vermutung traf indessen nicht zu, da die Dissoziation des Kohlenoxydhämoglobins unter den gegebenen Verhältnissen einen weitaus geringeren Wert besitzt (HÜFNER, Versuche über die Dissoziation der Kohlenoxydverbindung des Blutfarbstoffs etc. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1895, S. 213), als die fraglichen Unterschiede. Für diese müsste man also eine andere Erklärung finden.

[1] Compt. rend. de l'acad. des sc. Bd. 131. S. 506, 1900.

[2] Arch. f. Anat. u. Physiologie. 1903. S. 217.

[3] HÜFNER und REINBOLD, Ebendaselbst, 1904. Suppl. S. 391.

[4] Compt. rend. l'acad. des sc. Bd. 111. S. 195, 1890; Zentralblatt f. Physiologie Bd. IV. S. 249, 1890; Skandinavisches Arch. f. Physiologie Bd. III. S. 76, 1892; Siehe auch BOHR und TORUP: ebendaselbst S. 69. 1892.

das Präparat willkürlich darzustellen ist ihm nicht geglückt. Dieses, nicht mit ausreichender Genauigkeit beschriebene Präparat (δ) war das einzige, dessen Sauerstoffkapazität höher gefunden wurde, als die des «gewöhnlichen» Hämoglobins. Die Präparate α und β wiesen eine bedeutend geringere Sauerstoffaufnahme auf, während die des γ Präparates mit der des «gewöhnlichen» Hämoglobins übereinstimmte. Ganz abgesehen davon, dass die direkte Bestimmung des absorbierten Sauerstoffs nach HÜFNERS Erfahrungen eine so wenig verlässliche Methode ist, dass HÜFNER, um diese umzugehen, sich veranlasst fühlte den viel mühsameren indirekten Weg einzuschlagen, kann BOHRS Versuchen gegenüber der berechtigte Einwand erhoben werden, dass die einfache spektroskopische Prüfung seiner Hämoglobinlösungen nicht hinreichte, um das wahrscheinlich vorhandene Methämoglobin nachzuweisen.* Die Möglichkeit der Bildung von diesem Körper, der sich dem molekularen Sauerstoff gegenüber indifferent verhält und somit die Gesammtaufnahme von Sauerstoff herabsetzt, erhellt aus der Darstellungsweise der BOHRschen Präparate. Jedem, der sich mit der Darstellung von Hämoglobinkristallen und deren spektrophotometrischer Prüfung befasste, wird es bekannt sein, wie sorgfältig man das Eintrocknen und Erwärmen der Lösungen vermeiden muss, um die Bildung dieses nicht erwünschten Produkts zu verhüten.

Der Eisengehalt von BOHRS Präparaten wechselte zwischen 0·32 und 0·46 %; ihre Molekulargewichte — bestimmt nach RAOULT — schwankten von 3000 bis 15,000. Angaben, welche umso weniger in Einklang zu bringen sind, da das geringste Molekulargewicht mit dem geringsten Eisengehalt zusammenfällt. Die Lichtextinktion, untersucht an der Stelle des zweiten Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins wies im Verhältniss zur Konzentration ebenfalls unregelmässige Schwankungen auf. Zwischen den Grössen der Lichtextinktion, Sauerstoff-

* Der Verdacht, dass BOHR's α und β Präparate Gemische von Oxyhämoglobin und Methämoglobin seien, wurde von HÜFNER (Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904, S. 130.) bereits vor 15 Jahren ausgesprochen und meines Wissens noch nicht widerlegt. Ich halte es für angezeigt, auf diese Verhältnisse — soweit der Raum gestattet — etwas näher einzugehen, denn man findet auch in der neuesten Literatur Angaben, welche BOHRS höchst warscheinlich irrtümliche Auffassung, als allein geltende wiederspiegeln.

absorption und Eisengehalt konnte kein Zusammenhang festgestellt werden.[1] Der Versuch dies aus dem Umstande zu erklären, dass die Präparate keine einheitliche Substanzen, sondern Gemische verschiedener Hämoglobine seien, kann nicht zu befriedigendem Resultate führen.

Im Anschluss an seine, an Hämoglobinpräparaten gemachten Erfahrungen beobachtete Bohr,[2] dass der «spezifische Sauerstoffgehalt» des Blutes, d. h. die vom Blute pro Gramm Eisen bei 15° C. und 150 mm Partiardruck des Sauerstoffs aufgenommene maximale Menge des Sauerstoffs, ebenfalls keine konstante Grösse darstellt, sondern im Blute verschiedener Gefässbezirke und auch unter verschiedenen Lebensbedingungen wechselnde Werte besitzt. Wir vermissen leider unter Bohrs Angaben diejenige über die Verteilung des aufgenommenen Sauerstoffs zwischen dem Plasma und dem Hämoglobin des Blutes. Da aber der Absorptionskoeffizient des Plasmas, dessen Menge übrigens pro Gramm Eisen ebenfalls wechselnd sein kann, je nach den Lebensbedingungen, oder auch nach den Gefässbezirken verschieden sein kann, so wird dieser Mangel bei der Beurteilung der erwähnten Angaben lebhaft empfunden. Besonders können diese nicht als Beweise für die Existenz von verschiedenen Hämoglobinen verwertet werden.

Bohrs Beobachtungen wurden von J. Bock, J. Haldane und L. Lorrain Smith, Fr. Tobiesen und August Krogh weitergeführt.

Bock[3] bestimmte teils durch Auspumpen, teils durch absorptiometrische Versuche die Menge CO, welche vom einem Gramm Hämoglobin aufgenommen wird und fand diese 1,22 resp. 1,24 cc. Die Menge des aufgenommenen Kohlenoxyds stand zu dem Eisengehalte in wechselndem Verhältnis.

Haldane und Smith[4] prüften die «spezifische Sauerstoff-

[1] H. Aron und F. Müller (Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1906, S. 109.) fanden später das Verhältniss zwischen der Lichtextinktion und dem Eisengehalt konstant.

[2] Compt. rend. de l'acad. des sc. Bd. 111. S. 243, 1890. Zentralblatt f. Physiol. Bd. IV. S. 254, 1890. Skand. Arch. f. Physiol. Bd. III. S. 101. 1892.

[3] Experimentelle Undersögelser over Kutilteintoxikationen. Dissert. Köbenhavn, 1895. (W. Priors Hofboghandel.) Ref. Jahresb. ü. d. Fortschr. d. Tierchemie. Bd. XXV.

[4] The Journ. of Physiology Bd. XVI. S. 468, 1895.

kapazität» verschiedener Schichten der zentrifugierten Blutkörperchen und fanden diese nicht konstant. Die Unterschiede meldeten sich jedoch völlig regellos, so dass die grösste spezifische Kapazität bald in den obersten, bald in den untersten, oder mittleren Schichten gefunden wurde. Man könnte aus diesen Resultaten getrost den Schluss ziehen, dass die Blutkörperchen keinen Unterschied bezüglich ihrer «spezifischen Sauerstoffkapazität» aufweisen, dass aber die angewandten Methoden geeignet waren, solche Unterschiede vorzutäuschen.

Nicht weniger unregelmässig schwanken die Werte von Tobiesen,[1] der den «spezifischen Sauerstoffgehalt» von Blutproben aus verschiedenen Gefässbezirken bestimmte. Das arterielle Blut zeigte den spezifischen Sauerstoffgehalt: 372—419, das Blut aus der rechten Herzkammer: 376—414, das Blut aus der Vena cava: 373—418 und das Blut der Vena femoralis: 388—404. Wenn man die einzelnen zusammengehörenden Werte betrachtet, so sieht man, dass die Schwankungen völlig regellos sind. Bald zeigte die eine, bald aber die andere Art der zusammengehörenden Blutproben die höchste, resp. geringste «spezifische Sauerstoffkapazität». Aus diesem Befunde zieht Tobiesen den etwas kühn und wenig physiologisch klingenden Schluss, dass die Umwandlung des Hämoglobins von höherer «spezifischer Sauerstoffkapazität», in das von niedrigerer Sauerstoffkapazität bald in der Lunge, bald im Herzen, bald aber durch das Zufliessen des Leberblutes erfolge. Wenn sich *keine* Unterschiede im «spezifischen Sauerstoffgehalt» der verschiedenen Blutproben erwiesen, so glaubte Tobiesen *dies* durch die Annahme einer Irritation des Versuchstieres erklären zu müssen.

Im Jahre 1904 nahm Krogh[2] unter Anwendung neuer Methoden wieder einige Bestimmungen der «spezifischen Sauerstoffkapazität» des Blutes verschiedener Gefässgebiete vor und fand

für das Blut der Art. maxill. ext. 383
« « « des rechten Herzens 380

und in einem anderen Falle

[1] Skand. Arch. f. Physiol. Bd. VI. S. 273. 1895.
[2] Ebendaselbst. Bd. XVI. S. 390. 1904.

für das Blut der Art. maxill. ext. 394
« « « « Vena. maxill. ... ... 387.

Die beobachteten Unterschiede waren also gering und liegen, besonders wenn man beachtet, dass KROGH nicht mehr, als 5 cc. Blut zu seinen Eisenbestimmungen verwandte, gewiss innerhalb der Fehlergrenzen.

Wenn man demnach die Beobachtungen BOHRS und seiner Schule über die Schwankungen der Sauerstoffaufnahme «verschiedener Hämoglobine» kritisch betrachtet, so muss man zum Schlusse gelangen, dass diese nicht einwandsfrei genug sind, um die vielseitig gestützte HÜFNERsche Anschauung über das einheitliche Verhalten des Hämoglobins zu erschüttern. Es liegt wahrlich kein zwingender Grund vor, um den einfachsten Standpunkt verlassen zu müssen und sich im Labyrinth der Annahme verschiedener Hämoglobine mit verschiedener Sauerstoffkapazität zu verirren.

Es muss andererseits allerdings zugegeben werden, dass die Sauerstoffaufnahme in vivo, oder unter dem Leben möglichts genau entsprechenden Verhältnissen durch verschiedene Umstände beeinflusst werden kann. Jedenfalls müssen wir aber daran festhalten, dass wenn eine Verminderung der Sauerstoffaufnahme stattfindet, dies — abgesehen von der eventuellen Methämoglobinbildung — nur durch eine Störung der chemischen Gleichgewichtsverhältnisse möglich ist. Man kann wohl denken, dass eine grössere, oder geringere Anzahl von Hämoglobinmolekülen sich mit Sauerstoff, oder irgend einem anderen Gase nicht verbindet; dass aber ein Hämoglobinmolekül, wenn es sich überhaupt mit einem Gase verbindet, dies mit weniger, als der äquivalenten Menge tut, kann ganz entschieden als ausgeschlossen betrachtet werden.

Die Dissoziation des Oxyhämoglobins.

Die physiologisch überaus wichtige Frage der Dissoziation des Oxyhämoglobins ist dem direkten Experimente nur schwer zugänglich. Die ersten, mit dieser Frage zusammenhängenden Versuche waren bloss auf die Feststellung jener Grenze des Atmosphärendrucks, resp. des Sauerstoff-Partiardrucks gerichtet, bei welcher die Dissoziation des Oxyhämoglobins beginnt, beziehungsweise aufhört.

Derartige Versuche wurden zuerst am Blute selbst durch Holmgren[1] ausgeführt, der die Gasspannungen des Blutes gegen einen luftleeren Raum sich ausgleichen liess und die aufgefangenen Gase analysierte. Er fand, dass die Sauerstoffspannung des arteriellen Blutes 20 mm Hg Druck nicht übersteigt. Worm-Müller[2] beobachtete gleichfalls, dass das Blut, sowie Lösungen von isoliertem Hämoglobin unter einem gewissen Sauerstoff-Partiardruck, dessen oberste Grenze gewiss nicht über 30 mm Hg liegt, chemisch gebundenen Sauerstoff abgeben. Wolffberg[3] schüttelte das venöse Blut der Lungenarterien mit Luft von verschiedenem Kohlensäuregehalt und fand, dass die Sauerstoffspannung in seinen Blutproben 27 mm Hg, die Kohlensäurespannung 24 mm Hg betrug. Strassburg[4] liess das venöse, beziehungsweise das arterielle Blut durch das Pflügersche Aërotonometer strömen. Seine Versuche zeigten, dass das venöse Blut die Sauerstoffspannung von 22 mm Hg, das arterielle Blut die von 29,6 mm ausübt.[5]

Einen starken Gegensatz zu diesen niedrigen Zahlen bilden die Befunde Herters,[6] wonach die minimale Sauerstoffspannung des normalen Arterienblutes ungefähr der Hälfte des Sauerstoff-Partiardrucks der Atmosphäre 78·7 mm Hg — Gleichgewicht hält.

Bohrs[7] Untersuchungen, welche er mit seinem Tonometer anstellte, wiesen ebenfalls darauf hin, dass die Sauerstoffspannung des arteriellen Blutes den unerwartet hohen Wert von 136·5 mm Hg besitzt. Fréderico[8] gibt dagegen an, dass die Sauerstoffspannung des arteriellen Blutes grosse Schwankungen aufweist, sie liegt, nach seinen tonometrischen Versuchen, meistens zwischen 91—106 mm Hg.

Hüfner[9] schüttelte reine Hämoglobinlösungen mit verschiedenen Gemischen von Stickstoff und Sauerstoff. Er fand,

[1] Sitzungsber. d. k. k. Akad. d. Wissensch. Abt. II. Bd. 48. S. 646. 1863.

[2] Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig, 1870. S. 119.

[3] Arch. f. d. ges. Physiologie Bd. IV. S. 465. 1871.

[4] Ebendaselbst Bd. VI. S. 65. 1872.

[5] Ebendaselbst Bd. VI. S. 69. 1872.

[6] Zeitsch. f. physiol. Chemie, Bd. III. S. 98, 1879.

[7] Centralblatt f. Physiologie, Bd. I. S. 293. 1887.

[8] Arch. de biologie, Bd. XIV. S. 105, 1895.

[9] Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. VI. S. 94, 1881.

dass seine Lösungen keinen Sauerstoff mehr abgaben, wenn der Partiardruck dieses Gases bis auf 20—25 mm Hg gesteigert wurde. Die erhaltenen Werte zeigten jedoch bedeutende Schwankungen je nach dem Anfangsdruck des Sauerstoffs und der Konzentration der Hämoglobinlösung.

Die wiederholten Untersuchungen von HÜFNER[1] zeigten, dass die Dissoziation des Oxyhämoglobins bei 35° C, sowohl im Blute, wie in etwa 8%-igen Hämoglobinlösungen bei einem Sauerstoffdrucke von 62—64 mm Hg aufhört. Diese Versuche wiesen zugleich auf einen Einfluss der Temperatur und der Konzentration der Lösung hin.

Die stark schwankenden Ergebnisse dieser Versuche und eine geklärtere Auffassung der physikalisch-chemischen Gesetze der chemischen Gleichgewichtszustände führten allmählig zur Überzeugung, dass die vorher gesuchte «Dissoziationsgrenze» überhaupt nicht angenommen werden darf.

Wie wichtig auch diese Versuche über die Gasspannungen des Blutes, oder von Hämoglobinlösungen vom rein physiologischen Standpunkte erschienen, haben sie über den eigentlichen Gang der Dissoziation keinen Aufschluss gegeben. Um die Gesetze, durch welche der Dissoziationsvorgang geregelt wird, kennen zu lernen, galt es nun für jeden Sauerstoffdruck den Grad der entsprechenden Dissoziation festzustellen. Dies wurde einerseits durch direkte Messungen des Sauerstoffdruckes und des absorbierten Sauerstoffs, andererseits durch die Berechnung der «Dissoziationskonstante» und der «Dissoziationskurve» versucht.

Die ersten Angaben über die Abhängigkeit der Dissoziation vom Drucke, finden wir in WORM-MÜLLERS klassischer Arbeit «Über die Spannung des Sauerstoffs in den Blutscheiben.»[2] In dieser Arbeit finden wir auch die ersten Andeutungen auf die Möglichkeit einer partiellen Dissoziation der in der Lösung vorhandenen Oxyhämoglobinmoleküle. An der Hand von L. PFAUNDLERS Betrachtungen über die chemische Statik, wies WORM-MÜLLER, als erster darauf hin, dass die Dissoziation des Oxyhämoglobins ein, durch die Gesetze des chemischen Gleichgewichts geregelter Vorgang sein könnte.

[1] Ebendaselbst, Band. XII. Seite 568, 1888. Band. XIII. Seit 85, 1889.

[2] A. a. O.

Ähnliche Befunde wurden auch von P. Bert[1] mitgeteilt, der eine ziemlich grosse Unabhängigkeit der Bildung des Oxyhämoglobins vom Drucke feststellte, wenn dieser höher, als 80 mm war, dagegen aber eine mit dem sinkenden Drucke zunehmende Dissoziation unterhalb dieser Grenze beobachtete.

Setschenow[2] fand ebenfalls, dass die Sauerstoffaufnahme durch das Blut, Cruor, oder Hämoglobinlösungen bei 25—760 mm Hg Sauerstoff-Partiardruck ziemlich konstant, vom Drucke aber in einem gewissen Grade doch abhängig ist

Im Jahre 1890 machte Hüfner[3] den ersten Versuch, zur Erklärung des Dissoziationsvorganges eine Konstante zu berechnen. Er stellte, in der Voraussetzung, dass die Dissoziation des Oxyhämoglobins, wie alle Dissoziationsvorgänge überhaupt einem Gleichgewichtszustande zustrebe, ferner, dass ein Molekül Hämoglobin sich mit einem Molekül Sauerstoff zu einem Molekül Oxyhämoglobin verbinde und schliesslich, dass zwischen den teilnehmenden Körpern ein einfaches Verhältniss bestünde, die folgende Formel[4] auf:

$$\frac{c_o}{c_r\, p_o} = k.$$

Die Versuche, die Konstante k experimentell festzustellen, führten zu keinem befriedigendem Resultate, indem die unter den gegebenen Voraussetzungen berechnete «Konstante» je nach der Temperatur und Konzentration der Lösungen erhebliche Schwankungen aufwies. Eine eingehende Betrachtung der Verhältnisse, welche beim Schütteln einer Oxyhämoglobinlösung mit einem sauerstofffreien Gase eintreten müssen, führte Hüfner[5] zur Überzeugung, dass beim Eintreten des Gleichgewichts nicht der gesammte Sauerstoff, welcher sich

[1] Compt. rend de l'acad. des sc., Bd. 80. S. 733, 1875.

[2] Arch. f. d. ges. Physiologie, Bd. XXII. S. 252, 1830.

[3] Arch. f. (Anat. u.) Physiologie, 1890. S. 1.

[4] In der Formel bedeuten c_o und c_r die Mengen des vorhandenen Oxyhämoglobins, resp. reduzierten Hämoglobins, p_o den Partiardruck des Sauerstoffs über der Flüssigkeit, am Schlusse des Versuchs, und k eine Konstante ($= \frac{C'}{C}$, das Verhältniss der «Geschwindigkeitskonstanten.») Der besseren Übersichtlichkeit halber wurden anstatt den ursprünglich gebrauchten Bezeichnungen: h_o, h_r und $\varkappa$, die den späteren Betrachtungen entspechenden c_o, c_r und k gesetzt.

[5] Arch. f. (Anat. u.) Physiologie, 1901, Suppl. S. 187.

über der Lösung befindet, sondern nur dessen physikalisch gelöster Teil unmittelbar mitspielt. Die oben angegebene Gleichung musste demnach in der folgenden Weise umgeformt werden :

$$\frac{c_o}{c_r v} = k$$

worin v die absorbierte Sauerstoffmenge bedeutet. Da aber deren Grösse durch die Formel

$$v = \frac{d_t p_o}{760}$$

gegeben wird (d_t = der, unter den gegebenen Verhältnissen giltige Absorptionskoeffizient), so führt uns HÜFNER zur Gleichung

$$\frac{c_o \cdot 760}{c_r d_t p_o} = k$$

oder

$$\frac{c_o}{c_r p_o} = \frac{k\, d_t}{760}$$

oder, wenn man d_t *für gleich konzentrierte Lösungen bei gleicher Temperatur,* und somit auch die ganze rechte Hälfte der Gleichung als eine Konstante betrachtet

$$\frac{c_o}{c_r p_o} = \varkappa$$

Diese Gleichung entspricht der bei den früheren Untersuchungen gebrauchten, jedoch mit dem Unterschid, dass $\varkappa$ im Gegenteil zu k, nicht die eigentliche Dissoziationskonstante, sondern eine, vom Absorptionskoeffizienten abhängige Grösse darstellt. Die Formel hat dadurch den Vorteil, dass sie vom nicht genau bestimmbaren Absorptionskoeffizienten des Sauerstoffs für Blutfarbstofflösungen unabhängig ist, andererseits ist aber ihre Anwendbarkeit nur auf je eine bestimmte Temperatur und Konzentration der Lösung beschränkt.

Die auf der linken Seite der Gleichung aufgezeichneten Grössen sind dem direkten Experimente verhältnissmässig leicht zugänglich. p_o kann durch die Analyse einer am Schlusse des Versuchs entnommenen Probe des Gases und Beobachtung des Druckes, das Verhältniss $\frac{c_o}{c_r}$ direkt spektrophotometrisch

bestimmt werden.[1] Diese Bestimmungen wurden von Hüfner teils an Lösungen von ausgeschleuderten Hundeblutkörperchen, teils an Lösungen von, aus Pferdeblut ohne Alkohol[2] dargestellten Hämoglobinkristallen mit der grössten Sorgfalt ausgeführt. Obwohl die Konzentration der angewandten Farbstofflösungen (0·099 – 0·168; in drei Fällen 0·060—0·076, in einem Falle 0·188), wie auch die Temperatur (37·20—37·70°; in einem Falle 37·05° C) möglichst gleich gehalten wurde, zeigten die einzelnen $\varkappa$-Werte bedeutende Schwankungen (0·0710 – 0·1550), so, dass Hüfner selbst zögerte aus diesen einen Mittelwert zu ziehen. Da aber die Schwankungen völlig regellos verliefen und nicht mit den geringen Schwankungen der Temperatur und Konzentration zusammenzuhängen schienen und ferner die einzelnen Versuchsreihen beinahe identische Mittelwerte (0·1089, 0·1102, 0·1009) lieferten, so glaubte er dies doch mit Recht tun zu können. Der wahrscheinliche Fehler des gemeinsamen Mittelwertes «$\varkappa = 0{\cdot}11$» ist in der Tat nicht höher, als $\pm$ 0·004. Mit Hilfe dieses Mittelwertes berechnete Hüfner eine Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins, welche bei 37·4° C die relativen Mengen des Oxyhämoglobins und des Hämoglobins (die Gesammtmenge des Blutfarbstoffs = 100 gesetzt) in etwa 13%-igen Farbstofflösungen für jeden Partiardruck des Sauerstoffs angeben sollte.

Gegen die geschilderten Ergebnisse und Betrachtungen Hüfners wurden verschiedene Einwände, teils experimenteller, teils theoretischer Natur erhoben.

Loewy[3] schüttelte frisches Oxalatblut vom Menschen mit Gasgemischen von verschiedenem Sauerstoffgehalt, analysierte das Schüttelgas am Schlusse des Versuchs und bestimmte die, aus der Blutfarbstofflösung auspumpbare Sauerstoffmenge. Die erhaltenen Werte, welche jedoch wegen des Eindringens von Luft in den Apparat und wegen der physikalischen Absorption von Sauerstoff, korrigiert werden mussten, wurden in Prozenten der maximalen Sättigung des im Blute vorhandenen Blutfarbstoffs beim Schütteln mit atmosphärischer Luft

[1] Hüfner: Über die gleichzeitige quantitative Bestimmung zweier Farbstoffe mit Hilfe des Spektrophotometers. Arch. f. (Anat. u.) Physiologie, 1900. S. 39.

[2] Die Lösungen von, mit Alkohol dargestellten kristallinischem Blutfarbstoff ergaben höchst wechselnde Werte.

[3] Zentralblatt f. Physiologie Bd. XIII. S. 449, 1899.

von gewöhnlichem Druck, ausgedrückt. Die erhaltenen Zahlen weisen auf einen bedeutend höheren Grad der Dissoziation hin, als dies der HÜFNERschen Kurve entsprechen würde. LOEWY und ZUNTZ[1] wiederholten die beschriebenen Versuche mit ihrem verbessertem Apparate, angeblich unabhängig von der Sauerstoffzehrung mit unverändertem Blute nocheinmal und berechneten — obwol die einzelnen Werte und auch die Mittelwerte der einzelnen Versuchsreihen sehr erhebliche Schwankungen zeigten — HÜFNERS Betrachtungen folgend eine Konstante : $\varkappa = 0{\cdot}052$. In Anbetracht dessen, dass das mit Luft geschüttelte Blut noch reduziertes Hämoglobin enthält, korrigierten LOEWY und ZUNTZ diesen Wert auf 0·04. Diese Verfasser versuchen die bedeutende Abweichung dieses Wertes von HÜFNERS $\varkappa$. durch die Annahme zu erklären, dass das Hämoglobin sich in den Blutkörperchen anders verhielte, als in gelöstem Zustande. Sie erhielten mit Hämoglobinlösungen tatsächlich einige, mit HÜFNERS Angaben übereinstimmende Resultate. Diese Erklärung ist jedoch in diesem Falle nicht zulässig, weil bei der Berechnung der Resultate eine so unsichere Grösse, wie der Absorptionskoeffizient des Sauerstoffs für Hämoglobinlösungen auch in Betracht gezogen werden musste und darum die Resultate überhaupt bedenklich erscheinen. Nicht weniger schwankend sind die Werte, welche LOEWY[2] bei einer späteren Untersuchung des menschlichen Blutes erhielt. Obwohl er die Schwankungen auf individuelle Verschiedenheiten des Hämoglobins zurückzuführen geneigt ist, berechnete er aus seinen zahlreichen Beobachtungen eine Reihe von Mittelwerten und zeichnete diese auf einer graphischen Tafel auf.[3]

[1] Arch. f. Anat. u. Physiologie, 1904. S. 166.

[2] Ebendaselbst, S. 231.

[3] Es muss hier bemerkt werden, dass LOEWY einen ausgewählten Teil der HÜFNER'schen Kurve an seiner Kurventafel — abgesehen von kleineren Abweichungen — nach den ursprünglichen Zahlenangaben aufzeichnete, ungeachtet dessen, dass HÜFNERS Zahlen sich, als Prozente, auf die totale Menge des vorhandenen Blutfarbstoffs beziehen, während seine eigenen die Prozente der, durch das Schütteln an der Luft erreichbaren Sättigung bezeichnen. Auf diese Weise lassen sich die beiden Kurven überhaupt nicht vergleichen. Wen mann aber HÜFNERS Zahlen so umrechnet, dass, die bei 150 mm Hg Druck erreichbare Sättigung = 100 gesetzt wird, so wird der Abstand der beiden Kurven noch grösser sein, als dies von LOEWY aufgezeichnet ist.

Die Dissoziation des Oxyhämoglobins wurde auch von Bohr[1] eingehend geprüft. Wie Loewy und Zuntz, so fand auch dieser Forscher, dass Blut und Hämoglobinlösungen sich bezüglich der Sauerstoffaufnahme verschieden verhalten. Während aber die Angaben der ersterwähnten Autoren daraufhin deuten, dass das isolierte Oxyhämoglobin leichter sein Sauerstoff abgibt, als der Farbstoff der roten Blutkörperchen, zeigen Bohrs Versuche das Gegenteil. Krogh[2] brachte in seinem, nach der Art der Aërotonometer konstruierten Absorptiometer frisches Pferdeblut mit Gasgemischen von verschiedenem Sauerstoffgehalt in Berührung und bestimmte, gleich seinen Vorgängern, den Druck des Sauerstoffs im Gasgemische am Schlusse des Versuchs und die Menge des aus dem Blute auspumpbaren Sauerstoffs. Seine in dieser Weise erhaltenen Werte liegen, nach einer Korrektion wegen des physikalisch absorbierten Sauerstoffs, in ein Ordinatensystem aufgezeichnet, einer regelmässig verlaufenden Kurve ziemlich nahe.

Es ist leider aus technischen Gründen nicht möglich, die von verschiedenen Autoren gefundenen oder berechneten Dissoziationskurven bei dieser Gelegenheit an einer Tafel übersichtlich darzustellen. Um dies zu ersetzen soll die folgende tabellarische Zusammenstellung dienen:

(Siehe Tabelle auf Seite 103.)

Wenn man auf Grund dieser Zahlen die Disoziationskurven aufzeichnet, so sieht man, dass der ideal regelmässige Verlauf, welchen Hüfners berechnete Kurve aufweist, von den anderen Kurven nicht erreicht wird. Dies ist auch nicht zu erwarten, da die einzelnen Beobachtungen mit verschiedenen Fehlern belastet sein können. Die Hüfnersche (umgerechnete) Kurve wird sowohl durch Bohrs, wie auch durch Kroghs für das Blut angegebenen Dissoziationskurven ungefähr an derselben Stelle (bei 28—30 mm Hg Druck) gekreuzt. Die beiden Kurven zeigen eine grosse Übereinstimmung, und weisen oberhalb dieser Kreuzung auf eine unbedeutend geringere, unterhalb der Kreuzung auf eine bedeutend stärkere Dissoziation des Oxyhämoglobins hin. Die von Bohr für Oxyhämoglobinlösungen angegebene Dissoziationskurve weicht von den soeben be-

[1] Zentralbl. f. Physiologie. Bd. XVII. S. 688. 1904.
[2] Skandinavisches Arch. f. Physiologie Bd. XVI. S. 390, 1904.

Zahlenangaben zur Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins.

In Lösungen, nach Hüfner (umgerechnet)[1]		Im Blute, nach Loewy[2]		Im Blute, nach Bohr[3]		In Lösungen, nach Bohr[3]		Im Blute, nach Krogh[4]	
Partiardruck des Sauerstoffs in $^{m}/_{m}$ Hg	O-Aufnahme in $^0/_0$ der Sättigung bei 150 $^{m}/_{m}$ Hg Partiardruck des O	Partiardruck des Sauerstoffs in $^{m}/_{m}$ Hg	O-Aufnahme in $^0/_0$ der Sättigung bei 150 $^{m}/_{m}$ Hg Partiardruck des O	Partiardruck des Sauerstoffs in $^{m}/_{m}$ Hg	O-Aufnahme in $^0/_0$ der Sättigung bei 150 $^{m}/_{m}$ Hg Partiardruck des O	Partiardruck des Sauerstoffs in $^{m}/_{m}$ Hg	O-Aufnahme in $^0/_0$ der Sättigung bei 150 $^{m}/_{m}$ Hg Partiardruck des O	Partiardruck des Sauerstoffs in $^{m}/_{m}$ Hg	O-Aufnahme in $^0/_0$ der Sättigung bei 150 $^{m}/_{m}$ Hg Partiardruck des O
5	38·3	—	—	—	—	—	—	—	—
10	55·6	8·96	33·94	10	33	10	24	14·4	47·7
15	66·1	—	—	—	—	—	—	14·5	56·4
20	73·0	19·70	52·76	20	67	20	48	15·1	50·6
25	77·7	25·74	63·68	—	—	—	—	16·5	55·7
30	81·3	—	—	30	81	30	62	28·3	78·8
35	84·2	—	—	—	—	—	—	37·0	89·8
40	86·4	38·8	73·7	—	—	—	—	39·8	89·1
45	88·2	—	—	—	—	—	—	46·7	93·6
50	89·7	—	—	50	93	50	80	—	—
55	90·9	53·42	83·36	—	—	—	—	55·0	94·7
60	92·0	—	—	—	—	—	—	62·1	97·7
80	95·2	—	—	80	97	80	92	—	—
150	100·0	—	—	150	100	150	100	150·0	100·0

[1] Arch. f. (Anat. u.) Physiologie 1901. Suppl. S. 212. Die ursprünglich als Prozente der totalen Menge des Blutfarbstoffs angegebenen Zahlen wurden — um den Vergleich mit den anderen Kurven zu ermöglichen — in der Weise umgerechnet, dass die bei 150 mm. Hg Partiardruck des Sauerstoffs erreichbare Sättigung gleich 100 gesetzt wurde.

[2] Ebendaselbst 1904. S. 243.

[3] Zentralblatt f. Physiologie Bd. XVII. S. 688. 1904.

[4] Skandinavisches Arch. f. Physiol. Bd. XVI. S. 400. 1904.

schriebenen bedeutend ab, indem sie mit ihrem weniger gekrümmten Verlauf auf eine erheblich grössere und mit dem Sinken des Druckes gleichmässiger zunehmende Dissoziation zeigt. Die von LOEWY angegebenen Werte ergeben eine ganz unregelmässige Kurve, deren Endpunkt bei 66 mm Hg Druck mit der HÜFNERschen umgerechneten Kurve zusammenfällt.

Die erheblichen Unterschiede, welche diese Kurven aufweisen, hängen, wenigstens zum Teil, mit der, von den verschiedenen Autoren befolgten Methodik zusammen. Die von LOEWY, BOHR und KROGH befolgte Methode ist in ihren Hauptzügen der, von HÜFNER bei seinen ersten diesbezüglichen Versuchen befolgten ähnlich. Wie HÜFNER bei seinen alten Versuchen, bestimmten auch diese Autoren, neben dem Sauerstoffdruck über der geprüften Flüssigkeit, die durch das Hämoglobin bei dem gegebenen Drucke aufgenommene Sauerstoffmenge. Diese Methode wurde von HÜFNER wegen der, durch die Sauerstoffzehrung und die Unbestimmtheit des Absorptionskoeffizienten des Sauerstoffs für Hämoglobinlösungen bedingten Unsicherheit ihrer letzteren Phase, gänzlich verlassen. Die von LOEWY, BOHR und KROGH befolgte Methode muss eigentlich weniger vollkommen, als HÜFNERS verlassenes Verfahren bezeichnet werden, indem sie eine genaue Bestimmung der vorhandenen Menge des Blutfarbstoffs nicht gestattet. Die aufgenommenen Mengen des Sauerstoffs mussten demnach anstatt der bestimmten Gesammtmenge des Blutfarbstoffs, auf die maximale Sättigung desselben bei gewöhnlichem Luftdruck, also auf eine, von HÜFNER zwar für konstant, aber eben von BOHR und seinen Anhängern für höchst variabel gehaltene Grösse bezogen werden.

HÜFNERS neue Methode unterscheidet sich von der alten eben durch die Ausschaltung dieser unsicheren Grössen mittelst der direkten spektrophotometrischen Bestimmung der Relation $\frac{c_o}{c_r}$. Allerdings muss man bei dieser Methode auf die Bestimmung der «eigentlichen» Dissoziationskonstante verzichten und sich mit der Feststellung der vom Absorptionskoeffizienten abhängigen Grösse $\varkappa$ begnügen. Die von HÜFNER berechnete Konstante, sowie seine Kurve sind also nur für die, von ihm angegebene Temperatur und Konzentration giltig. Die auf Grund von, bei anderen Temperaturen und mit Lösungen von anderer Konzentration ausgeführten Ver-

suchen berechneten Kurven dürften also aus diesem Grunde mit der HÜFNERschen unmittelbar gar nicht verglichen werden.

Als ein weiterer Unterschied ist der Umstand hervorzuheben, dass HÜFNER mit Blutfarbstofflösungen, die späteren Autoren aber meistens mit unverändertem Blute arbeiteten. Dass Blut und Farbstofflösungen sich bezüglich der Sauerstoffaufnahme verschieden verhalten, ist sehr wohl denkbar und von BOHR[1] auch experimentell bewiesen.

Nach HÜFNERS Betrachtungen besteht in Blutfarbstofflösungen zwischen dem unzersetzten Oxyhämoglobin, dem reduzierten Hämoglobin und dem physikalisch absorbierten Anteil des Sauerstoffs ein chemisches Gleichgewicht. Dieser aber ist vom Absorptionskoeffizienten des Sauerstoffs und dem Partiardruck dieses Gases über der Lösung abhängig. Wenn man nun den Zustand des Blutfarbstoffs in den Blutkörperchen als den einer sehr konzentrierten Lösung betrachtet, so muss man allerdings annehmen, dass der Absorptionskoeffizient für diese einen anderen Wert haben müsste. Es muss ausserdem beachtet werden, dass auf die angenommene konzentrierte Farbstofflösung der Blutkörperchen nicht der gesammte Partiardruck des über der Lösung vorhandenen Sauerstoffs, sondern nur die Spannung des absorbierten Anteils einwirkt.

Dieser Umstand müsste nach der HÜFNERschen Formel zur Abnahme des $\varkappa$-Wertes und somit zur Erhöhung der dissoziirten Prozente führen. Es ist jedenfalls auffallend, dass BOHRS Versuche auf das Gegenteil hinweisen.

Einen weiteren Unterschied zwischen der Sauerstoffaufnahme des Blutes und der Sauerstoffaufnahme von Lösungen des isolierten Hämoglobins, muss die eventuelle Anwesenheit von Kohlensäure bedingen. Nachdem BOHR[2] die Existenz der Kohlensäureverbindung des Blutfarbstoffs feststellte, wies er in Gemeinschaft mit HASSELBACH und KROGH[3] auch die wichtige Tatsache nach, dass die Sauerstoffaufnahme des Hämoglobins und somit auch die Dissoziaton seiner Sauerstoffverbindung, durch die Anwesenheit von Kohlensäure, besonders bei niedrigen Drucken, beeinflusst wird.

Man muss demnach BOHR jedenfalls beipflichten, wenn er

[1] A. a O.
[2] Skandinavisches Arch. f. Physiologie Bd. III. S. 47. 1892.
[3] Ebendaselbst Bd XVI. S. 402. 1904.

die Forderung aufstellt, dass die Spannungskurve des Sauerstoffs im Blute nur durch direkte Versuche am Blute selbst, nicht aber durch solche an Hämoglobinlösungen festgestellt werden sollte. Andererseits aber kann die Berechtigung des HÜFNERschen Standpunktes nicht abgestritten werden, dass die Eigenschaften eines Körpers, — in unserem Falle die des Hämoglobins — viel leichter an möglichst reinen Lösungen, als an komplizierten Gemischen, wie z. B. am Blute erforscht werden können.

Vom theoretischen Standpunkte wurden gegen die Berechtigung der HÜFNERschen Dissoziationsformel von V. HENRI[1] und Ch. BOHR[2] Einwände erhoben. Beide Autoren heben hervor, dass es nicht bewiesen sei, dass ein Molekül Hämoglobin sich mit einem Molekül Sauerstoff zu einem Molekül Oxyhämoglobin verbindet. HENRI benutzte das ältere Zahlenmaterial HÜFNERS und berechnete, auf Grund der Annahme, dass sich zwei Hämoglobinmoleküle mit einem Sauerstoffmolekül zu einem Oxyhämoglobinmolekül verbindeten, eine weniger schwankende Konstante, als die von HÜFNER angegebene. Man muss jedoch bemerken, dass die als Beispiel angeführte «Möglichkeit» nicht glücklich gewählt ist, indem sie, da auf ein Atom Fe des Hämoglobins unzweifelhaft ein Molekül Sauerstoff fällt, direkt ausgeschlossen ist. Sollten sich nämlich aus dem Oxyhämoglobin zwei Moleküle Hämoglobin und ein Molekül Sauerstoff abspalten, so müsste sich das Fe-Atom zwischen beiden Hämoglobinmolekülen teilen. HENRI's Berechnungen sind auch insofern nicht berechtigt, als nach HÜFNERS neueren Betrachtungen (1901) eine Konstanz des $\frac{c_o}{c_r p_o}$ Wertes auch nicht zu erwarten ist.

Nach BOHR stimmen die sich aus seinen Versuchen ergebenden Zahlen nicht mit der HÜFNERschen Theorie überein und die HÜFNER'sche Formel $c_0 = k\ c_r \frac{p_o a_t}{760}$ entspricht den reellen Verhältnissen nicht in genügender Weise. Wenn man annehmen würde, dass das Hämoglobinmolekül zwei Atome Eisen enthielte und sich demnach mit zwei Molekülen Sauerstoff verbindete, so müsste die Hüfnersche Formel in

[1] Compt. rend. d. l'acad. des sc. Bd. 138. S. 572. 1904.
[2] Zentralblatt f. Physiologie. Bd. XVII. S. 682. 1904.

$$c_0 = k.\ c_r \left(\frac{p_0 a_t}{760}\right)^2$$

ungeformt werden.

Diese Formel schliesst sich jedoch BOHRS experimentellen Ergebnissen ebensowenig an.

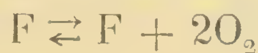
BOHR setzt ferner an der HÜFNERschen Formel aus, dass bei der Bestimmung der Konstante das Verhältniss $\frac{c_0}{c_r}$ direkt spektrophotometrisch bestimmt wurde, wobei eine starke Verdünnung der Farbstofflösung mit sauerstofffreiem Wasser nicht zu vermeiden war. Diese Verdünnung aber musste im Sinne der HÜFNERschen Formel eine vermehrte Dissoziation des Oxyhämoglobins zur Folge haben. BOHR streitet aus diesem Grunde den HÜFNERschen Berechnungen jede reelle Bedeutung ab.

Um eine, seinen experimentellen Ergebnissen sich besser anschliessende Formel zu finden, nahm BOHR ganz willkürlich, als «unzweifelhaft» an, dass sich in einer Hämoglobinlösung einerseits eine Dissoziation des Hämoglobins (H) in einen eisenhaltigen Teil (F) und Globin (G),



$$H \rightleftarrows F + G$$

andererseits eine Dissoziation der Sauerstoffverbindung (F) des eisenhaltigen Teiles in Sauerstoff und F vor sich geht. Er machte ferner die ebenfalls willkürliche, doch als «unzweifelhaft richtig» bezeichnete Annahme, dass der eisenhaltige Teil sich mit zwei Molekülen Sauerstoff zu einem Molekül Oxyhämoglobin verbinde und stellte die Relation



$$F \rightleftarrows F + 2O_2$$

auf.

Auf diesem Grunde berechnete er für die Relation der Sauerstoffaufnahme und Sauerstoffspannung die Formel

$$K.\ C.\ y^2 \left(1 + \frac{k}{x^2}\right) = x^2 (B-y) - yk$$

welche mit seinen Versuchsergebnissen in gutem Einklang steht.*

* In dieser Formel bedeuten:

$$K = \frac{k}{K_1 B}$$

$$k = \frac{u\ x^2}{z};$$

Aus dem Versuche liessen sich die Konstanten K = 40·73; k = 26 und B = 1·29 berechnen. Die mit Hilfe dieser Werte und der gegebenen Formel für verschiedene Drucke (7·93—87·80 mm Hg) berechneten Sauerstoffaufnahmen stimmen mit den experimentell gefundenen sehr gut überein. Der Gang dieser Versuche ist leider nicht näher beschrieben und es fehlt auch jede Angabe darüber, ob diese schöne Übereinstimmung auch bei solchen Versuchen besteht, welche von der Feststellung der Konstanten unabhängig ausgeführt wurden?

Die entwickelte Theorie der Dissoziation des Oxyhämoglobins und die angegebene Formel beruhen wie man sieht auf Hypothesen. Für die angenommene Dissoziation des Hämoglobins in eisenhaltigen und eisenfreien Teil, sowie für die Annahme, dass das Hämoglobin sich mit zwei Molekülen Sauerstoff verbindet, liegt gar kein experimenteller Grund vor. Die Angabe, dass 1 g Hämoglobin höchstens 1·29 cc Sauerstoff bindet (B = 1·29) muss ebenfalls als unsicher, oder wenn man Hüfners Standpunkt annimt, als irrig betrachtet werden. Nach Hüfners Anschauungen ist die absorptiometrische Methode überhaupt, wegen der ihr anhaftenden, schon öfters erwähnten Fehler zur Bestimmung so wichtiger Grössen, wie die Dissoziationskonstanten des Oxyhämoglobins, garnicht geeignet.

Den Einwänden, welche Bohr gegen die Hüfnersche Theorie erhob, ist eine gewisse Berechtigung nicht abzustreiten. Die einfachste, ungezwungene Annahme, dass sich ein Molekül Hämoglobin mit einem Molekül Sauerstoff zu einem Molekül Oxyhämoglobin verbindet, war tatsächlich willkürlich. Sie wurde erst nachträglich durch die vertrauenswerten osmometrischen Molekulargewichtsbestimmungen von Hüfner und Gansser* experimentell gestützt. Die mit grosser Sorgfalt ausgeführten, langen Versuchsreihen ergaben mit schöner

u = derjenige Teil des Fe-haltigen Moleküls, welcher weder mit O, noch mit dem Globin verbunden ist; z = der mit O verbundene Teil derselben Substanz; x = der Sauerstoffdruck.

$$K_1 = \frac{C \quad u\,(u + z)}{1 - z - u};$$

C = Gewichtsmenge Blutfarbstoff in der Raumeinheit.

B = die vom g Hämoglobin aufgenommene Sauerstoffmenge; y = die pro g Hämoglobin bei dem gegebenen Drucke aufgenommene Sauerstoffmenge.

* Arch. f. (Anat. u.) Physiologie 1907. S. 209.

Eindeutigkeit, dass das Molekulargewicht des Hämoglobins um 16000 (15115—16321) liegt und das Hämoglobin somit nicht mehr, als ein Atom Eisen enthalten und sich mit nur einem Molekül Sauerstoff verbinden kann. Andererseits liegen aber auch diesem wichtigen Befunde widersprechende Angaben vor. Reid[1] beobachtete an Lösungen von Hundehämoglobin, dass diese nur einen Drittel des osmotischen Druckes ausübten, als man es von einem Körper vom Molekulargewicht = 16600 hätte erwarten können. Nach ihm soll dass Molekulargewicht des Hämoglobins ein Multiplum — wenigstens das dreifache — von 16600 betragen. Das Hämoglobinmolekül sollte danach wenigstens drei Fe-Atome enthalten und dementsprechend drei Sauerstoffe Moleküle binden. Der Widerspruch in diesen Angaben ist schwer zu erklären. Er ist vielleicht mit dem Umstande in Zusammenhang zu bringen, dass Reid seine Kristalle mit Alkohol oder Äther behandelte, während Hüfner und Gansser zu ihren Bestimmungen nur alkoholfrei dargestellte Kristalle benutzten.

Der Vorwurf, dass die starke Verdünnung der Blutfarbstofflösung mit sauerstofffreiem Wasser eine Vermehrung der dissoziirten Prozente zur Folge haben musste, wurde früher schon von Zuntz[2] gemacht und von Hüfner[3] beantwortet. Die wiederholt ausgeführten Versuche Hüfners zeigten, dass einfach mit Luft geschüttelte Oxyhämoglobinlösungen ihre Spektra, namentlich aber den Wert für $\frac{\varepsilon_0'}{\varepsilon_0}$ weder beim Schütteln mit reinem Sauerstoff, noch beim Verdünnen unter Luftabschluss mit sauerstoffreiem Wasser veränderten. Eine Verschiebung des Gleichgewichts in der Richtung der vermehrten Dissoziation soll also nach diesen Versuchen, bei der Verdünnung einer Blutfarbstofflösung mit sauerstoffreiem Wasser nicht stattfinden. Dieser Befund ist jedenfalls auffallend, umso mehr, als die von Hüfner gegebene Erklärung, dass die Sauerstoffmoleküle, welche durch die Verdünnung mit sauerstoffreiem

[1] The Journal of Physiology Bd. XXXIII. S. 12, 1905.
[2] Fortschritte der Medicin B. III. S. 558.
[3] Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. X. S. 218, 1886.
Arch. f. (Anat. u.) Physiologie 1890 S. 28.
Vgl. auch Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. LVIII. S. 39. (Der Redaktion nach dem Tode des Verfassers durch R. v. Zeynek in 1908 zugesandt).

Wasser vom Blutfarbstoff weggerissen werden, aber aus der Lösung nicht entweichen können, wieder und wieder mit den Hämoglobinmolekülen zusammentreffen, als eine nicht ganz befriedigende bezeichnet werden muss. Die experimentell festgestellte Tatsache liegt jedoch vor und es ist nicht zu bezweifeln, dass bei den fraglichen spektrophotometrischen Bestimmungen von Hüfner, das Verhältniss $\frac{c_o}{c_r}$ durch die Verdünnung nicht gestört wurde.

Diese Tatsache muss jedoch als ein wunder Punkt der Hüfnerschen Anschauungen bezeichnet werden. Die von Hüfner gegebene Theorie der Dissoziation des Oxyhämoglobins ist so sorgfältig aufgebaut und von so vielen Seiten gestützt, dass man eine Lösung dieser Frage ohne Erschütterung der ganzen Theorie erhoffen darf. Die Frage der Dissoziation des Oxyhämoglobins ist noch nicht endgiltig abgeschlossen. Um die Stichhaltigkeit der Hüfnerschen Theorie gegenüber den geschilderten Einwänden auch experimentell zu beweisen, wäre es von grösstem Interesse, den Einfluss der Temperatur und Konzentration auf die Hüfnersche Dissoziationskonstante wirklich nachzuweisen und die Ursache des Widerspruches in den Angaben über die Molekulargrösse des Blutfarbstoffs klar zu legen.

Das Schicksal der Eiweisskörper im tierischen Organismus.

Von Dr. KORNÉL v. KÖRÖSY.

Einleitung:
1. Verdauung.
2. Resorption.
3. Aufbau der Körpereiweißstoffe.
4. *Eiweißsynthese.*
5. *Eiweissminimum.*
6. *Eiweissansatz.*
7. Eiweissabbau.
8. *Parenterale Eiweisszufuhr.*

Während die allgemeinen Gesetzmässigkeiten des Eiweisshaushaltes als gesicherte Bestandteile unseres physiologischen Wissens betrachtet werden können, sind unsere Kenntnisse über das nähere Schicksal der Eiweißstoffe im tierischen Organismus noch sehr spärlich. Die Untersuchungen der letzten Jahre haben auch betreffs des allgemeinen Eiweißhaushaltes, der eigentlich richtiger Stickstoffhaushalt genannt werden sollte, wenig neue Ergebnisse zutage gefördert, wohingegen schon die Fragestellungen über das nähere Schicksal der Eiweisskörper im tierischen Organismus eine vollständige Umwälzung erfuhren. Wir werden sehen, wie weit sich unsere Ansicht von den beiden klassischen Theorien VOITS und PFLÜGERS entfernt hat. Dies war die natürliche Folge der neuen Errungenschaften der Eiweisschemie, die wir in erster Linie den Forschungen EMIL FISCHERS verdanken; dieselben gewähren uns einen tieferen Einblick in den Verlauf des Eiweißstoffwechsels, als die alleinige Berücksichtigung der N-Einnahmen und Ausgaben. Im folgenden versuche ich die Ergebnisse der neueren Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel um einige Probleme zu gruppieren, indem ich die Verfolgung des Nahrungseiweisses durch den Organismus als Leitfaden wähle, wobei Auf- und Abbau der Organeiweisse an entsprechenden Stellen zur Sprache gelangen. Bei konsequenter Durchführung dieses

Prinzipes gelangen wir zu einer Auffassung des Eiweißstoffwechsels, bei welchem mehrere wichtige Probleme des N-Stoffwechsels an andere Stellen zu liegen kommen, als wo sie gewöhnlich abgehandelt werden, wodurch sich von selbst neue interessante Fragestellungen ergeben. Es ist unleugbar, dass dies Einteilungsprinzip viel Hypothetisches an sich hat, doch werde ich bestrebt sein, mich in diesem Rahmen bei Behandlung der Einzelfragen streng an die Tatsachen zu halten. Wenn wir so zu einer klaren Darstellung der Tatsachen gelangen, so wird dies eine nachträgliche Rechtfertigung unserer hypothetischen Auffassung sein. Das mir zugewiesene Referat wird sich folglich in *acht gesonderte Teile* teilen, in welchen ich über den heutigen Stand der einzelnen Fragen berichte.

1. *Verdauung.* Die Verdauung der Eiweißstoffe beginnt im *Magen* durch die Pepsinsalzsäure. Das Eiweiss wird hierbei in grössere Komplexe, Albumosen, zerlegt (191); Aminosäuren entstehen dabei nach Abderhalden (2, 5, 9) keine, die gefundenen Spuren von denselben sind schon in der Nahrung enthalten (10, 135), oder entstammen übertretenem Darminhalte. Fischer und Abderhalden (49) fanden auch kein durch Pepsin spaltbares Polypeptid. Die Existenz eines angeblichen Pseudopepsins wurde durch Klugs (93) Untersuchungen widerlegt. Die Ausfällung des Kaseins wird im allgemeinen einem besonderen Fermente, dem *Labferment* zugeschrieben. In den letzten Jahren entstand eine lange Polemik darüber, ob dies Labferment ein von Pepsin verschiedenes Enzym sei, oder nicht. Der Unterschied zwischen den zwei Auffassungen ist vielleicht kein so tiefgreifender, als es den Anschein hat (1. S. 282.). Bei den Fermenten könnnn wir mit dem Substanzbegriff überhaupt wenig anfangen, wir kennen nur ihre Wirkungen (Ostwald). Ob wir nun mit Pawlow einem Fermente zwei verschieden beeinflussbare Wirkungsweisen zuschreiben, oder mit Hammarsten von zwei verschiedenen Fermenten sprechen, ist kein grosser Unterschied.

Wir müssen hier noch der *Plastein*-frage Erwähnung tun. Der für eine Eiweißsynthese im Magendarmkanal angeführte teleologische Zweck hat seit der Entdeckung des Erepsins durch Cohnheim seine Berechtigung verloren, da ja die syntetischen Produkte nochmals gespalten werden könnten. Von den sich sehr widersprechenden Angaben scheint diejenige von Sawjalow (161) am wichtigsten zu sein, der die Bildung

koagulabler Stoffe aus unkoagulablen nachwies; ferner der Befund HERZOGS (79), dass nach Zufügung von Pepsin die Viskosität einer 50%-igen Peptonlösung zunimmt. Es werden von mehreren Seiten (19, 134, 105, 161, 121,), zwei Arten von Plasteinen unterschieden: ein aus höheren und ein aus niedrigeren Spaltungsprodukten entstehendes. Plasteinreaktion wurde übrigens mit den verschiedensten Organen erhalten (146). Eine genaue Hydrolyse der Ausgang- und Endprodukte, wie sie LEVENE und SLYKE (112, s. auch 156, 161) neuestens in Angriff nahmen, verspricht am ehesten Aufklärung über diese dunkle Frage.

Im *Dünndarme* schreitet die Verdauung unter dem Einflusse des Trypsins und Erepsins schnell weiter. Es entstehen nach ABDERHALDENS Untersuchungen ziemliche Mengen von Aminosäuren (2, 5, 9), wobei ebenso wie bei der Verdauung in vitro (13) die Spaltung stufenweise vor sich geht, zuerst z. B. Tyrosin abgespalten wird, Glutaminsäure erst später (10), während freies Phenylalanin, welches in einem resistenteren Kerne zu stecken scheint, überhaupt nicht gefunden wurde (2. 9). Wie weit die Hydrolyse tatsächlich fortschreitet, wissen wir nicht; jedenfalls ist aber die Möglichkeit einer vollständigen Aufspaltung gegeben, besonders da sie während der Passage durch die Darmwand durch das Erepsin energisch weiter geführt wird (37, 18). Die Hydrolyse könnte nach TANGL (170) theoretisch ebenso gut mit Wärmeverbrauch, wie mit Wärmeverlust verlaufen; tatsächlich ist der Energieverlust hierbei unbedeutend (114, 110, 70, 64). Ein Teil der Spaltungsprodukte verfällt im Darme der Einwirkung von Fäulnisbakterien.

Wir können uns vorstellen, dass die Aminosäuren in viel grösserer Menge entstehen, als man sie findet, aber schnell wegresorbiert werden. NOLF (144) fand zwar, dass aus einer Darmschlinge der N von abiureten Spaltungsprodukten langsamer resorbiert wird, als der von Albumosen; es ist aber zu bemerken, dass durch die abiureten Produkte die Schleimhaut stark beschädigt wurde. Unsere Auffassung setzt voraus, dass die Aminosäuren schneller resorbiert werden, als das ganze Verdauungsgemisch, was sich aus Ergebnissen der Arbeiten ABDERHALDENS (5, 9, 11) wenn auch nur annähernd berechnen lässt (98, s. auch 192). Für eine tiefgehende Spaltung spricht sich auch v. FÜRTH (61 *b)* aus, nachdem er nach Verfütterung von Jodeiweiss in der Darmwand und im Blute

in der Phosphorwolframsäurefällung nur Spuren, im Filtrate aber viel J fand.

Es ist aber einstweilen doch nur eine Folgerung aus unseren allgemeinen Ansichten über die *Eiweissassimilation*, dass die Eiweisskörper vor der Resorption in einzelne Aminosäuren oder kurze Ketten von solchen zerlegt werden müssen: es können die verschiedenen Körpereiweisse aus den ganz anders aufgebauten Nahrungseiweissen nur nach vollständiger Aufspaltung bis zu den allen gemeinsamen Bausteinen entstehen (Abderhalden, 2). Das Nahrungseiweiss könnte zwar nach nur oberflächlicher Spaltung zu den Organen gelangen, und die eigentliche Assimilation erst dort stattfinden, aber Abderhalden (16) fand den Gehalt der Bluteiweisskörper an Glutaminsäure nach Fütterung mit dem 30% davon enthaltenden Gliadin, selbst bei Anlegung einer Eckschen Fistel (7) unverändert. Dass der Organismus auch das eventuell unverändert resorbierte Eiweiss weiter verarbeiten kann, beweisen die Versuche mit parenteraler Eiweisszufuhr (s. S. 131.) Einige Befunde, welche für eine Resorption wenig oder unveränderten Eiweisses sprechen, werden wir bei der Behandlung der Resorption erwähnen (s. S. 115.) Die durch die Präzipitinreaktion erhaltenen Resultate für oder gegen eine Resorption wenig veränderten Eiweisses führten bisher zu sehr divergenten Ergebnissen (69, 7, 141), auch sind unsere Kenntnisse über die Präzipitinreaktion hierzu nicht tief genug (34, S. 230). Im allgemeinen wird wohl die Ansicht dass das Nahrungseiweiss während der Verdauung seine Eigenart verliert, zu Recht bestehen.

2. *Resorption*. Hiermit sind wir eigentlich schon mitten in der Behandlung der zweiten Frage, derjenigen nach der Resorption des Eiweisses, deren Behandlung sich auch experimentell von der der Verdauung kaum trennen lässt. Im *Magen* wird nach Londons (120) Untersuchungen von Pylorusfistelhunden kein Eiweiss resorbiert, da er trotz Zufluss des Magensaftes eine N-Vermehrung im Magen konstatierte (gegenüber Salaskin (160). Möglich wäre jedenfalls eine Resorption, wie dies E. Zunzs (190, 191) Versuche am abgebundenen Magen zeigten, ob es aber tatsächlich dazu kommt, können nur Fistelversuche entscheiden. Gegen Tobler's (174) und Langs (103) Versuche, die eine Eiweissresorption im Magen zeigten, wendet London ein, dass die Fistel zu tief sass. Der Ort der Eiweissresorption ist also der *Dünndarm*.

Hofmeister (80) begründete seinerzeit sehr vielseitig seine Theorie der Eiweissresorption, nach welcher die *weissen Blutkörperchen* daran beteiligt wären. In der neueren Literatur wird diese Theorie stillschweigend als widerlegt betrachtet. Als Gegenbeweise werden Heidenhains (71) morphologische Betrachtungen angeführt, sowie Shores (164) Versuche, nach welchen in das Lymphsystem gebrachtes Pepton dort nicht verschwindet. Cramer (39, 40) stellt sich zwar neuestens auf den Hofmeister-schen Standpunkt, doch wird dieser durch seine Versuche nur in sehr indirekter Weise gestützt. Es ist jedoch im Auge zu halten, dass diese Frage eigentlich noch offen ist.

Für die Entscheidung der Form, in welcher das resorbierte Eiweiss in das Blut gelangt, ist die viel umstrittene Frage des *Albumosengehaltes des Blutes* von grosser Bedeutung. Aus den sich widersprechenden Befunden folgt nur eines sicher, dass nähmlich alles von der Art der Enteiweissung abhängt: es kann ebenso gut behauptet werden, dass gefundene Albumosen (43, 104, 22, 53, 54, 81) bei der Enteiweissung abgespalten, als dass vorhanden gewesene dabei mitgefällt wurden und sich dadurch dem Nachweise entzogen (101, 12, 7, 135 *a*, 165, 96, 40, 38 *a*). Doch scheint die erstere Möglichkeit viel wahrscheinlicher und dafür spricht auch, dass bei der schonendsten Enteiweissung nach Michaelis und Rona (130) im Blute keine Albumosen gefunden werden. Andererseits betont Abderhalden (3) die Möglichkeit, dass während im Serum keine Albumosen vorkommen, dieselben in den Blutkörperchen vielleicht vorhanden sind, und führt Bywaters (29) die sich widersprechenden Befunde auf unkoagulierbares Seromukoid zurück welches mit dem von Howell (86) und Langstein (104) beschriebenen Körper identisch zu sein scheint. Ebensowenig wie Albumosen, kommen im normalen Blute Aminosäuren vor, mit Ausnahme des Glykokolls, dessen Vorkommen Bingel (23) neuestens nachwies. Mehrere Angaben über das Vorkommen anderer Aminosäuren sind nicht beweisend (21, 85).

Für eine unveränderte Resorption grösserer unvollständig verdauter Komplexe sprechen nur zwei Befunde. Erstens ist bekanntlich nach reichlichem Genuss von Ovalbumin im Harne Eiweiss nachweisbar. Zweitens konnte Borchardt (24) nach Verfütterung von Leim die charakteristische Hemielastinreaktion mit dem Blute, so wie auch mit verschiedenen Or-

ganen erhalten. Hierbei ist aber zu bemerken, dass das Ovalbumin sich im allgemeinen atypisch verhält (s. S. 131 u. 132.), und dass der Leim der gegen Verdauungsfermente resistenteste Eiweisskörper ist.

Hiervon abgesehen finden wir bezüglich der Eiweissresorption zwei Auffassungen vertreten, welche beide eine nahezu vollständige Aufspaltung des Eiweisses bei der Verdauung annehmen. Es können einerseits die *einzelnen Aminosäuren* in das Blut gelangen, wie dies COHNHEIM (35) für den herausgenommenen Darm von Oktopoden nachwies, und als solche beim Aufbau der Organeiweisse Verwendung finden; oder aber die Spaltungsprodukte werden zu Eiweiss synthetisiert, bevor sie in das Blut gelangen oder unmittelbar danach im Blute selbst. Eine vermittelnde Auffassung wäre die von KUTSCHER (101) und O. LOEWI (114) angedeutete, dass die Aminosäuren im Blute an irgendwelche Stoffe gebunden werden, worunter wir vielleicht an eine Bindung durch Adsorption denken könnten. Der Hauptvertreter der ersterwähnten Auffassung ist COHNHEIM (33, 34 S. 228) und ihr schliessen sich neuestens auch PFLÜGER (151) und HALLIBURTON (67) an. Diese Auffassung erklärt die Tatsache, dass bisher im Blute während der Eiweissverdauung keine Verdauungsprodukte einwandsfrei nachgewiesen werden konnten, aus dem Umstande, dass bei der grossen Umlaufgeschwindigkeit des Blutes nur minimale Mengen derselben auf einmal im Blute vorhanden wären, besonders da dieselben gleich in den verschiedenen Organen abgelagert oder abgebaut werden können; wogegen aber zu bemerken ist, dass ABDERHALDEN (8) nach Verfütterung von Alanin dasselbe im Blute nachzuweisen vermochte.

Die zweiterwähnte Auffassung, dass die resorbierten Spaltungsprodukte schon während der Passage durch die Darmwand zu Serumeiweiss *synthetisiert* werden, vertritt in neuerer Zeit mit grösstem Nachdruck ABDERHALDEN (1). KUTSCHER und SEEMANN (101) konnten selbst bei Einschränkung des grossen Kreislaufes auf den Darm im Blute keine Aminosäuren, sowie auch keine Albumosen finden. Diese Befunde konnte ich (96) bei noch mehr eingeengtem Kreislaufe und längerer Versuchsdauer bestätigen. Der von KUTSCHER und SEEMANN (101) im Darme gefundene Körper, von welchem sie Leucin abspalten konnten, kann ebenso gut ein noch nicht gespaltenes, als ein synthetisiertes Polypeptid sein. Meine eigenen erwähnten Unter-

suchungen zeigten den durch Gerbsäure nicht fällbaren N bei Eiweissverdauung nicht vermehrt, zeigten aber eine grössere Zunahme des Eiweiss- als des Hämoglobingehaltes, welche Befunde für eine Synthese des Eiweisses in der Darmwand sprechen. Diese Rückverwandlung in Eiweiss ist wahrscheinlich enzymatischer Natur; eine reversible Wirkung proteolytischer Fermente wurde immer für möglich gehalten (s. die Plasteinfrage). durch TAYLOR (171, 153) wurde ihre Existenz bewiesen.

Falls diese Auffassung die richtige ist, und wie wir sehen werden (s. S. 121), im Organismus wahrscheinlich keine Aminosäure aus einer anderen entstehen kann, werden wir zur Frage geführt, was mit den bei der Synthese der Serumeiweisse unnötigen Aminosäuren geschieht. Denn ABDERHALDEN (16, 7) fand wie erwähnt, die Zusammensetzung der Serumeiweisse während der Eiweissresorption unverändert. Die hierbei überflüssig bleibenden Aminosäuren können entweder als solche zu den Organen, in erster Reihe zur Leber gelangen, oder schon im Darme desamidiert werden. Der letzteren Auffassung entspricht NENCKIS bekannte Beobachtung, dass das Darmvenenblut im Vergleiche zu anderen Gefässbezirken den höchsten Ammoniakgehalt besitzt, welcher sich während der Verdauung noch erhöht. Aller Wahrscheinlichkeit nach wird aber der N-haltige Teil dieser Aminosäuren bald zu Harnstoff.

3. *Aufbau der Körpereiweißstoffe.* Bis zu den verschiedenen Organen konnten wir also das Schicksal der Eiweisskörper verfolgen, indem wir uns auf mehr oder weniger experimentell gesicherte Tatsachen stützten. Wir konnten wenigstens auf Grund derselben alternative Möglichkeiten aufstellen und sehen den Weg zu ihrer experimentellen Beantwortung vor uns. Von nun ab bewegen wir uns auf viel unsichererem Boden. — Die beim Hunger fortdauernde Eiweisszersetzung zwingt uns zur Annahme, dass mit den Lebensprozessen ein dauernder Zerfall von Körpereiweißstoffen Hand in Hand geht. Folglich muss ein Teil des Nahrungseiweisses als Ersatz für dieselben Verwendung finden: RUBNERS (158, S. 37) Abnützungsquote. Hierfür genügt aber ein kleiner Teil des gewöhnlich aufgenommenen Eiweissquantums.

Wenn wir uns der Auffassung anschliessen, dass die Aminosäuren als solche in das Blut gelangen, so müssen wir uns vorstellen, dass die verschiedenen Organe sich die zum Aufbau

ihres Eiweisses notwendigen Aminosäuren einzeln abfangen, während wir, wenn aus den Aminosäuren zuerst Bluteiweisse entstehen, eine vorhergehende Spaltung derselben annehmen müssen; eine leicht mögliche Annahme, da proteolytische Fermente in allen Organen vorhanden sind. Hierbei würde wieder ein Teil der Aminosäuren der Bluteiweisse als zum Aufbau von Körpereiweiss unbrauchbar ausscheiden, und dem baldigen Abbaue verfallen. Bei dem Aufbau der Organeiweisse spielen auch N-freie Komponenten wahrscheinlich eine Rolle, nach Lüthje (123) hauptsächlich die Kohlenhydrate; es ist ferner auch wahrscheinlich, dass Bruchstücke der Eiweisszerlegung in gewissen Organen zum Eiweissaufbau in anderen Verwendung finden. Für die weiteren Ausführungen wollen wir uns Abderhalden's Theorie (1), die uns am meisten experimentell begründet scheint, anschliessen, nach welcher aus den Bruchstücken der Nahrungseiweisse zuerst im Darme Bluteiweisskörper gebildet werden, aus diesen dann die verschiedenen Organeiweisse, wobei beide Male die überflüssig abfallenden Aminosäuren abgebaut werden. Sollte sich herausstellen, dass diese Annahme unrichtig war, so würde dies nur eine formelle Änderung der folgenden Teile notwendig machen.

4. *Eiweißsynthese.* Wenn wir uns also berechtigt fühlen die Hauptrolle der Eiweissnahrung darin zu finden (158, S. 56), dass sie als Ersatz für zerfallendes Körpereiweiss dient, so liegt der Schwerpunkt der Frage über Eiweißsynthese, oder Eiweissregenation (124) im tierischen Organismus eben darin, in welcher Form hierzu, bzw. zum Aufbau der Bluteiweisse durch das Darmepithel, der N dem Organismus der höheren Tiere zugeführt werden kann. Gewisse einzellige Organismen bauen ihr Eiweiss aus *freiem N* auf, die Pflanzen aus *Nitraten:* beides kommt bei höheren Tieren gewiss nicht vor. Aber es ist hier v. Lindens (113) Befund zu erwähnen, die bei Raupen eine Nutzbarmachung von atmosphärischem N beobachtete, dies erfordert aber jedenfalls weitere Nachprüfung, da Krogh (100) keine Anteilnahme von athmosphärischem N am Stoffwechsel der Raupen beobachten konnte. Als dem Eiweiss näher stehende N-Quelle kommen dann die sogenannten *Amidsubstanzen* in Betracht, in erster Linie Asparagin, welches bekanntlich im Eiweißstoffwechsel der Pflanzen eine bedeutende Rolle spielt: eine Frage die für die Ernährung der landwirtschaftlichen Nutztiere von grosser praktischer Bedeutung ist.

Über diese Frage entspann sich in den letzten Jahren eine weitläufige Polemik, in der es schwer fällt ein abschliessendes Urteil zu sagen. LEHMANN und seine Schule traten für die Auffassung ein, dass die Amidsubstanzen bei Aufstellung von Kostrationen eher den Eiweißstoffen als den N-freien Nährstoffen zuzurechnen seien; KELLNER (90, s. auch 109, 139, 179) unterzog die Arbeiten von LEHMANN, und diejenigen von VÖLTZ und MÜLLER einer eingehenden Kritik. Doch folgt aus neueren Arbeiten von VÖLTZ (180, 181, 182) und MÜLLER (138), in welchen sie den Einwürfen KELLNERS gerecht wurden (Einschaltung von Grundfutterperioden), dass LEHMANNS Auffassung bis zu einem gewissen Grade richtig ist (s. auch 162 *a*). Die «Amide» sind ja zum Teil Aminosäuren (oder ihnen nahe stehende Körper), von welchen wir sehen werden, dass aus ihnen Körpereiweiss aufgebaut werden kann. Selbstverständlich lassen sich aus Stoffwechselversuchen auf das chemische Geschehen im Tierkörper keine direkten Schlüsse ziehen und die diesbezügliche Verwertung der erwähnten Versuche wird besonders dadurch erschwert, dass die Amide, der hauptsächlich praktischen Fragestellung entsprechend einer eiweisshaltigen Grundration zugegeben wurden.

Aus LEHMANNS Versuchen (108) lässt sich mit Sicherheit feststellen, dass in Celloidin eingehülstes *Asparagin*, welches nur sukzessive in Lösung gehen kann, besser ausgenützt wird, als dem Futter einfach zugegebenes. HENRIQUES und HANSEN (78) fanden, dass Asparagin als alleiniger N-Träger den N-Verlust des Körpers bei Ratten nicht zu vermindern vermag.

Es wurde dann versucht an Stelle von einzelnen *Amid*körpern deren *Gemische* zu verabreichen. VÖLTZS (178, 182) Versuche mit künstlichen Gemischen ergaben kein eindeutiges Resultat. Die in Pflanzen vorkommenden natürlichen Gemische derselben führten bei Zugabe zu einer eiweisshaltigen Grundration sowohl beim Hunde (138), als beim Hammel (180, 181) zu viel besseren Resultaten, als die einzelnen Amidstoffe. Aber HENRIQUES und HANSEN (78) fanden, wenn sie keine andere N-Nahrung reichten, auch bei Amidgemischen nur eine kaum merkliche Verminderung des N-Verlustes, und selbst diese nicht immer; auch Amidgemisch und Pepton konnten den Verlust an demselben nicht verhindern. LÜTHJES (123) zu negativem Ergebnisse führender Versuch Kaninchen mit Kartoffelamiden als alleinigem N-Futter zu erhalten, gehört auch hierher.

Während wir bei diesen Versuchsergebnissen keinen prinzipiellen Unterschied finden zwischen Fleisch- und Pflanzenfressern, ist noch ein Punkt zu erwähnen, in welchem sie ein verschiedenes Verhalten zeigen. ZUNTZ (187) stellte seiner Zeit die Hypothese auf, dass die eiweißsparende Wirkung des Asparagins auf einer Inangriffnahme desselben durch die *Darmbakterien* beruhe. MÜLLER (136) wies nun nach, dass Asparagin durch Pansenbakterien in vitro in eiweissartige Körper übergeführt wird und dass dieser Körper Hunden als Eiweissnahrung dienen kann. Andererseits fanden FRIEDLÄNDER (56) und VÖLTZ (181) die auffallende Tatsache, dass sich in den Faeces von Pflanzenfressern nach Amidfütterung mehr N in Eiweissform (nach STUTZER) findet, als in der Nahrung vorhanden war, was ebenfalls eine Bildung von Bakterieneiweiss aus Asparagin nahelegt. Wenn der Organismus dieses Bakterieneiweiss tatsächlich benützen kann, so ist dieser Umstand bei Pflanzenfressern mit dem Bakterienreichtum ihres Darmes und der langen Dauer der Verdauung, gewiss von grösserer Bedeutung, als beim Fleischfresser.

Jetzt kommen wir zu den den Eiweßstoffen am nächsten stehenden N-haltigen Körpern, zu den Hydrolyseprodukten derselben: den *Aminosäuren*. O. LOEWI (114) begann diese Versuche gleich mit Verfütterung eines Gemisches von sämtlichen Aminosäuren (des Pankreas), und erzielte mit denselben eine N-Retention beim Hunde. Ähnliche Versuche wurden dann von HENRIQUES und HANSEN (75, 76, 77), und in grossen Maßstabe von ABDERHALDEN (1 S. 289) aufgenommen. Es ist besonders ein Versuch von ABDERHALDEN und RONA (15) zu erwähnen, durch welchen wir die Möglichkeit der Eiweißsynthese aus Aminosäuren für erwiesen halten müssen: sie erzielten bei einem wachsenden Hunde drei Wochen lang eine erhebliche N-Retention bei Fütterung mit vollständig hydrolysiertem Fleisch. Ihre Versuche dauerten länger als die früheren, die Zusammensetzung des verfütterten Produktes war genau bestimmt und erwies sich als nahezu vollständig zu Aminosäuren hydrolysiert, und es musste nicht mehr N gegeben werden, als in den Vergleichsperioden mit Fleisch. Die Misserfolge mit Produkten der Säurehydrolyse beruhen nach ABDERHALDEN auf sekundären Zersetzungen der Aminosäuren durch die Säure. Nach Untersuchungen von FALTA (48, S. 371) ist die spezifisch dynamische Wirkung und der physiologische

Nutzwert (nach RUBNER) des (säure) gespaltenen Eiweisses gleich dem des ungespaltenen.

ABDERHALDEN und RONA (14) ersetzten bei einem Hunde die Hälfte der zum Gleichgewicht notwendigen N-Menge durch ein künstliches *Gemisch einiger Aminosäuren*, konnten aber damit das N-Gleichgewicht nicht erhalten; ebensowenig konnte ABDERHALDEN (4) mit Hydrolyseprodukten, aus welchen einzelne *Aminosäuren* nahezu ganz entfernt wurden, eine N-Retention erzielen. Diese Versuche scheinen insofern von grosser Bedeutung zu sein, als sie als erster, wenn auch indirekter Beweis dafür gelten können, dass der Tierkörper die einzelnen Aminosäuren *nicht* in einander *umzuwandeln* vermag. Es ist jedoch daran zu erinnern, dass HENRIQUES und HANSEN mit den durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Produkten (76, S. 438) der Hydrolyse des Pankreas, also nach Entfernung der basischen Bausteine, bei Ratten 14 Tage lang N-Retention erzielten, während das von denselben Autoren erzielte N-Gleichgewicht mit Hetero- und Dysalbumose (77) von dem uns hier interessierenden Standpunkte aus weniger wichtig ist, da wir die Zusammensetzung dieser Körper nicht genügend kennen (s. auch 12*a*).

Die Unfähigkeit des *Leimes*, so wie auch des Zeïns, (75, S. 417) als alleinige Eiweissnahrung zu dienen (Gliadin ist dessen fähig! 134 *a)*, wurde früher auch als Beweis hierfür betrachtet. KAUFMANNS (89) Versuche, in denen er dem Leime die fehlenden aromatischen Aminosäuren zusetzte, die Hälfte des Nahrungs-N durch dieses Gemisch ersetzte und hiermit N-Retention erreichte, schienen die Annahme der Unumwandelbarkeit der Aminosäuren zu stützen. Doch müssen wir diesen Versuchen nach RONA und MÜLLERS (155) gleichartigen, aber zu negativem Ergebnisse führenden Versuchen die Beweiskraft absprechen (s. auch 84). Gegen eine solche Umwandlung sprechen aber die Befunde von F. WEISS (185), der an MIESCHER's bekannte Beobachtung anknüpfend nachwies, dass für die Bildung des 80 % Arginin enthaltenden Hodeneiweisses beim Lachse der Arginingehalt der einschmelzenden Muskelmasse genügt. Nur die Möglichkeit der Bildung einfacherer Aminosäuren aus komplizierteren, speziell die Neubildung von Glykokoll im Tierkörper müssen wir nach den Versuchen MAGNUS-LEVY's (127), WIECHOWSKIS (186 *a)* und nach ABDERHALDEN (1, S. 358) für möglich halten.

Als Ergebnis der Untersuchungen über Eiweißsyntese können wir also sagen, dass der tierische Organismus mit dem Gemische sämmtlicher Aminosäuren seinen Eiweissbedarf decken, dieselben aber ineinander nicht umzuwandeln vermag (abgesehen von der Neubildung von Glykokoll), während Amide Eiweiss nur teilweise ersetzen können, und weiterstehende N-Quellen gar nicht in Betracht kommen.

5. *Eiweissminimum.* Wenn wir einmal in den Eiweissaufbau der Organe einen näheren Einblick bekommen werden, so werden wir die vielerörterte Frage des Eiweissminimums in neuem Lichte sehen. Es sei darum der heutige Stand dieser Frage hier besprochen. Die von Voit (177) bei Fütterung mit sukzessive steigenden Eiweissmengen, auch bei gleichzeitiger Darreichung N-freier Nährstoffe, festgestellte Tatsache, dass bei Hunden die Verabreichung des der im Hunger ausgeschiedenen N-Menge entsprechenden Eiweisspuantums zur Erreichung von N-Gleichgewicht ungenügend ist, und die untere Grenze des N-Gleichgewichtes erst bei höheren Eiweissgaben erreicht wird, dass also in diesem Bereiche die Verabfolgung einer gewissen N-Menge immer eine grössere N-Ausscheidung zur Folge hat: könnte ihre Erklärung darin finden, dass nur die den Körpereiweißstoffen entsprechenden Aminosäuren als Ersatz für zerfallendes Körpereiweiss Verwendung finden, während ein grosser Teil derselben erstens im Darme beim Aufbau der Bluteiweisskörper, zweitens in den Organen beim Aufbau ihrer Eiweisse abgebaut wird ohne am Aufbau der Körpereiweißstoffe teilzunehmen (s. S. 118). Andererseits wissen wir, dass bei genügender Zufuhr N-freier Nahrungsstoffe die N-Ausscheidung selbst unter das Hungerminimum gebracht werden kann, ein Umstand, der in sich nicht gegen unsere Auffassung spricht, da im Hunger der Eiweissabbau teilweise dynamogenen Zwecken dient, während dies bei N-freier Ernährung ausgeschaltet ist (Rubner 158, S. 39). Nach Tigerstedts (172) sehr lehrreicher Zusammenstellung ist aber für kürzere Versuchszeit die kleinste N-Ausscheidung im Harne bei N-Gleichgewicht mit gemischter Nahrung (3—9 gr.) nicht grösser als die kleinste N-Ausscheidung bei N-freier Nahrung (3—7 gr.) Hierin besteht eine bis jetzt unbemerkte Schwierigkeit für unsere dargelegte Auffassung, da das genossene Nahrungseiweiss wohl im allgemeinen quantitativ anders aus einzelnen Aminosäuren aufgebaut ist, als das Körpereiweiss, und die einzelnen Aminosäuren doch

in einander nicht umwandelbar sind. Es wurde öfters angegeben dass ein so niedriges Eiweissquantum für die Länge unzuträglich sei; es ist jedoch unwahrscheinlich, dass der erwähnte Widerspruch hierin seine Erklärung finden würde.*

Auf Grund unserer dargelegten Auffassung müssen wir erwarten, dass sich das minimale N-Gleichgewicht bei *verschiedener Eiweissnahrung* mit verschiedenen N-Mengen erzielen lässt.* Dies ist nach Rubner (159, S. 19) tatsächlich der Fall. Busquets (28) Beobachtungen an Fröschen, die bei Fütterung mit Froschmuskeln grössere Gewichtzunahme aufwiesen, als bei solcher mit gleichen Mengen Kalbfleisch, sollten genauer weitergeführt werden. Vielleicht hat Magnus Levy darin recht, dass sich die Kannibalen am richtigsten ernähren! (126, S. 74)

Was nun die Frage des *praktischen Eiweissminimums* betrifft, so wurde seitdem Voit sein berühmtes tägliches Mass von 118 gr. Eiweiss für einen mittleren Arbeiter aufstellte, dessen Richtigkeit öfter angezweifelt, aber durch niemanden so energisch und auf Grund eines so grossen Tatsachenmateriales als durch Chittenden (32), der auf Grund von Monate lang bei normaler Lebensweise fortgesetzten Stoffwechselversuchen forderte, dass das tägliche Eiweissmass auf cc. 50 gr. reduziert werden sollte. Benedict (20) weist in seiner Kritik auf einige nicht genügend beobachtete sachliche Umstände hin, wie auf das kleine Körpergewicht der Versuchspersonen, auf die schlechte Ausnützung der Nahrung, führt das körperliche und geistige Wohlbefinden auf die geregelte Lebensweise und auf suggestive Wirkung zurück, führt aber als Hauptargument an, dass wir noch nicht berechtigt sind, aus diesbezüglichen Versuchen bindende praktische Schlüsse zu ziehen gegen den auf empirischem Wege überall höher gefundenen Eiweisskonsum. Dieselbe letztere Überlegung finden wir als Hauptbeweis gegen eine Herabsetzung der Eiweissmenge bei Tigerstedt (172), Forster (51), Cohnheim (34, S. 448), und Abderhalden (1, S. 874), wobei nach Tigerstedt eine besondere Normierung der Eiweissration gar nicht notwendig ist, weil dieselbe bei sonst genügender Nahrung immer genug hoch ist, und die Zusammen-

* Nach den neuesten äusserst genau durchgeführten Versuchen von Michaud (134 *a)* ist ein Hund bei Fütterung mit Hundefleisch mit einer N-Menge in minimalem N-Gleichgewicht erhaltbar, welche die minimale N-Ausscheidung bei N-freier Nahrung kaum überschreitet, während hierzu von Gliadin eine mehrfache Menge erforderlich ist.

stellung einer kalorienreichen, aber eiweissarmen Kost bekanntlich Schwierigkeiten bereitet (50). So wird heute allgemein das alte VOITsche Mass für richtig gehalten.

6. *Eiweissansatz.* Es frägt sich nun, was mit dem Eiweiss geschieht, welches über das für den Ersatz des zerfallenden Körpereiweisses erforderliche Mindestmass hinaus dem Körper zugeführt wird. Es wird bekanntlich nicht einfach angesetzt wie überschüssiges Fett oder Kohlenhydrate: der Organismus setzt sich mit den verschiedensten N-Mengen in *Gleichgewicht.* Das führt uns zur altbekannten Frage, ob der grosse, oft grösste Teil des Eiweisses, welcher zum Aufbau von Organeiweissen überflüssig ist, zu eigentlichem Organeiweisse, zu Teilen des «lebenden Protoplasma»-s wird oder ob er einfach abgebaut wird? Im Lichte unserer Auffassung ist kein Grund vorhanden, warum die Aminosäuren des im Überschusse zugeführten Eiweisses ein anderes Schicksal erfahren sollten, als die beim Aufbau der Blut- bzw. Organeiweisse wegfallenden. Auch ist uns eine solche Steigerung des intimeren Gewebestoffwechsels, wie wir sie annehmen müssten, wenn die erstewähnte Auffassung richtig wäre, höchst unwahrscheinlich in Anbetracht der grossen Eiweissmengen, mit welchen der Organismus des Hundes z. B. fertig wird. Obgleich wir also keine Möglichkeit sehen der Frage experimentell näher zu treten, müssen wir es doch für viel wahrscheinlicher halten, dass überschüssig zugeführtes Eiweiss einfach abgebaut wird. Es wurde behauptet, dass ein über das notwendige gehender Eiweissumsatz schädliche Folgen hätte (34, S. 444), doch ist diese Annahme nicht genügend begründet.

Der N-haltige Teil der am Aufbau von Organeiweissen nicht teilnehmenden Aminosäuren wird abgebaut und erscheint hauptsächlich als Harnstoff im Harne; die Sonderstellung des Eiweisses gegenüber den übrigen Nahrungstoffen bezieht sich nur auf diesen N-haltigen Teil (RUBNER, 158, S. 31). Ein Teil des Energiegehaltes wird hierbei verbraucht, der nach RUBNER (158, S. 12) im Gebiete der chemischen Wärmeregulation für die kalorischen Bedürfnisse des Organismus eintritt, oberhalb der kritischen Temperatur aber als Plus an Wärmeausgabe verloren geht: spezifisch dynamische Wirkung. Dieselbe ist nach FALTAS (48, S. 371) Untersuchungen für verschiedene Eiweißstoffe ungefähr gleich gross. Durch die einfache Desamidierung der Aminosäure zur Oxysäure (106,

S. 154; 122) kann dieser Energieverbrauch nicht bedingt sein, da diese Reaktion nach ZUNTZ (189) umgekehrt mit Wärmeverbrauch einhergeht: es müssen gleich nach der Desamidierung (s. S. 129) tiefer greifende Veränderungen stattfinden, nach RUBNER (158, S. 12 u. 31) der N-haltige Teil gleich abgebaut werden. Die oxydative Desamidierung nach NEUBAUER (s. S. 129*)* wird wohl allein diesen Energieverbrauch auch nicht erklären. Vom Bilanzstandpunkte betrachtet ist für die weitere Verwertbarkeit des Energiegehaltes des Eiweisses dieser Teil desselben in Abzug zu bringen. Ein Teil dieses Energieverlustes entspricht nach ZUNTZ (188, 189) der Verdauungsarbeit inklusive der hierzu notwendigen Muskelarbeiten; es ist nur fraglich, wie gross diese eigentliche Verdauungsarbeit ist (s. auch HEILNER 72, 74). Die Bestimmung des Anteiles dieser eigentlichen Verdauungsarbeit am ganzen durch die Aufnahme von eiweissartiger Nahrung verursachten Energieverbrauche, an der spezifisch dynamischen Wirkung von Eiweiss, dürfte schon deshalb auf grosse Schwierigkeiten stossen, weil es möglich ist, dass der Darm nicht nur bei der Aufnahme von Nahrungseiweiss, sondern auch bei jedem Eiweissabbau beteiligt ist (s. S. 129 u. 134).

Der N-freie Rest der Aminosäuren teilt das Schicksal der Fette und Kohlenhydrate: er wird in einem den kalorischen Bedürfnissen entsprechenden Masse verbrannt, aus dem Überschusse entsteht Fett, welches abgelagert wird. Mit dieser Auffassung steht es im Einklange, dass soweit wir wissen, für die speziellen energetischen Leistugen des Organismus kein Eiweiss gebraucht wird. Für die Muskelarbeit ist es längst bekannt, dass dabei kein Eiweiss verbraucht wird, soweit genügend N-freie Energieträger vorhanden sind. Nach COHNHEIMS Versuchen (36, 38, s. auch 154, aber gegenüber 152 *a)* mit Scheinfütterung, und denen HEILNERS (72) mit Fütterung N-freier Stoffe, ist auch bei Arbeit des Darmkanales die N-Ausscheidung nicht vermehrt. Nach SHAFFER wird auch die Zusammensetzung des Harnes durch Muskelarbeit nicht verändert (163 *a)*.

Obgleich also die *Anmästung von Eiweiss* bei gesunden, erwachsenen Individuen, bei *erreichtem optimalen N-Bestande* (RUBNER, 158) nur schwer gelingt, so ist es abgesehen von der temporären Retention bei Übergang zu einer N-reicheren Diät (s. S. 122), bei Zufuhr reichlicher Mengen von Eiweiss und Kalorien, letzterer besonders in Form von Kohlenhydraten,

eine dauernde N-Retention zu erzielen, die solche Grade erreichen kann, dass die Annahme einer Retention von Stoffwechselendprodukten ausgeschlossen scheint, wie dies MAGNUS-LEVY (126) in seiner ausführlichen Behandlung der Eiweissmast betont. Der N wird also als Eiweiss zurückgehalten, zum Teil vielleicht als zirkulierendes Eiweiss nach VOIT; ob wir aber berechtigt sind von Fleischansatz zu sprechen, ist bei der bekannten Schwierigkeit den Muskelbestand bei nicht besonders starker Muskelarbeit zu erhöhen, nicht leicht zu beantworten, auch nicht unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Retention anderer Fleischbestandteile. In TANGLS (169) Versuch wurde beim Pferde relativ mehr N zurückgehalten, als P. LÜTHJE und BERGER (125), fanden beim Menschen unter 5 untersuchten Fällen zwei, wo die retinierte N-Menge der retinierten P-Menge (nach Abzug der dem Ca entsprechenden Menge) entsprach, zwei in denen weniger, und einen in dem wesentlich mehr N zurückgehalten wurde, als der P-Retention entsprach. Auch die Bestimmung des C und N-Gehaltes der Muskelsubstanz nach verschiedener Fütterung führte zu keinem endgültigen Resultate (137).

Wir müssen hier der von SEITZ (163) festgestellten Tatsache gedenken, wonach bei Hühnern — bei Hunden nicht! — der N-Gehalt der *Leber* nach Eiweissfütterung deutlich erhöht ist, eine Erscheinung, die villeicht mit der Glykogenspeicherung in der Leber in Parallele zu setzen ist. Aus CATHCART und LEATHESS (31, S. 472) Ergebnissen ist zu ersehen, dass sie bei Hunden von 3 Fällen zweimal eine Erhöhung des N-Gehaltes der Leber während der Eiwissresorption fanden (s. auch REACH, 152 *b*). Im allgemeinen ist es auffallend, dass die Frage des Eiweissansatzes von den neueren Ergebnissen der Eiweisschemie keine wesentliche Förderung erfuhr.

7. *Eiweissabbau.* Verdauung, Resorption und Aufbau des Gewebeeiweisses bilden zusammen den aufbauenden Teil des Eiweißstoffwechsels, den Anabolismus (Assimilation). Jetzt wenden wir uns dem Katabolismus (Dissimilation) zu.* Ein Teil der Aminosäuren wird aber unserer Auffassung gemäss im Darme und in den übrigen Organen abgebaut, bevor aus den dazu verwendbaren Aminosäuren das eigentliche Körpereiweiss auf-

* Eine sehr interessante Zusammenfassung von diesem Standpunkte aus s. bei LEATHES (106).

gebaut wird; Anabolismus und Katabolismus des Eiweisses greifen also in einander über, wenn wir das Schicksal desselben Schritt für Schritt im Organismus verfolgen. Diesem Umstande entspricht die heute allgemein angenommene Zweiteilung des Eiweißstoffwechsels: der Auf- und Abbau von Gewebeeiweiss können *endogener*, der Abbau der übrigen Aminosäuren, inklusive des gesammten über den hierzu verlangten, minimalen Eiweissbedarf hinaus verabfolgten Eiweisses, *exogener Eiweißstoffwechsel* genannt werden. Damit fällt auch ungefär vom kalorischen Standpunkte aus Rubners (158, S. 38) Zweiteilung beim ausgewachsenen Organismus zusammen in Abnützungsquote und dynamogenen Verbrauch. Bei eiweissfreier Nahrung tritt der endogene Eiweissabbau nahezu rein in Erscheinung.

Wir haben zwar keinen Beweis dafür, dass der Abbau der eigentlichen Organeiweisse anders erfolge, als der übrige Eiweissabbau, da ja schon der Ausgangspunkt, dass nämlich nur ein Teil des Nahrungseiweisses zu Organeiweiss wird, wie betont, nur hypothetisch ist; es wurden aber einige Tatsachen zur Stützung dieser Auffassung angeführt. So betonte besonders Folin (50), dem wir die erste klare Durchführung dieser Zweiteilung verdanken, dass bei Ernährung mit verschiedenen Eiweissmengen trotz grosser Unterschiede in den ausgeschiedenen Mengen an gesammtem N und S, die Mengen des *Kreatinins* und neutralen S-s bei denselben Individuen gleich bleiben, während der Gehalt an *Harnstoff* und anorganischen Sulfaten die grössten Unterschiede aufweist; letztere entsprächen daher dem exogenen, erstere dem endogenen Eiweißstoffwechsel. Dieses Verhalten des Harnstoffs ist schon von früher her bekannt und wurde seither von mehreren Seiten bestätigt (82, 162); auch wurde der relative Harnstoffgehalt beim Hunger dementsprechend sehr niedrig gefunden (25, 147, 30). Das Gleichbleiben des Kreatinins (82, 83, 91) und neutralen Schwefels (186, 68) wurde auch mehrfach bestätigt, auch beim Hunger der absolute Kreatiningehalt unverändert (147), oder nur kaum vermindert (30, 82), so wie der Gehalt an neutralem S unverändert (30), oder kaum vermindert (147) gefunden. Seit Burian und Schur (27) und Sivén (166, S. 137) wurde auch das Gleichbleiben der endogenen *Harnsäure* (bei purinfreier Kost) öfter beobachtet (186, 26, 91) und in gleichem Sinne gedeutet, obgleich dies nach Folin (50, S. 86) nicht ganz zutreffen soll. Obwohl ein Teil des

Harnstoffes gewiss endogener Herkunft sein wird, so steht FOLINS Theorie doch insoferne mit unserer Auffassung in Einklang, als wir annahmen, dass die zum Aufbau des eigentlichen Organeiweisses nicht verwendeten Aminosäuren desamidiert werden, und aus dem abgespaltenen Ammoniak bald Harnstoff wird. Es ist jedoch nicht zu vergessen, dass sowohl für die Harnsäure, wie wohl bekannt, als für das Kreatinin nach den Untersuchungen von GOTTLIEB (63, 168, 157, s. auch 107, 83, 183) die Verhältnisse viel komplizierter liegen, indem sie im Stoffwechsel einerseits neugebildet, andererseits zerstört werden, dass also aus dem Konstantbleiben oder der Veränderung ihrer ausgeschiedenen Mengen keine weitgehenden Schlüsse zu ziehen sind (167, S. 193).

Sehr wichtig wäre die Entscheidung der Frage, ob der *Abbau* der Körpereiweißstoffe mit einer *Hydrolyse* derselben zu Aminosäuren beginnt. Die Möglichkeit hierzu ist vorhanden, da die autolytischen Fermente nach ABDERHALDENS Untersuchungen (1. S. 267; 61*a*) die verschiedensten Polypeptide spalten. KRAUS (99) und UMBER (175) stellen sich vor, dass die Organeiweisse unter gewissen Umständen an einzelnen Aminosauren verarmen können (Eiweissabartung; s. aber *Abderhalden* 6). Es sind für den Abbau der Organeiweisse über Aminosäuren verschiedene Gründe angeführt worden. Normalerweise kommt im Blute und Harne ausser Glykokoll (23) keine Aminosäure vor. Bei gewissen Stoffwechselanomalien (Alkaptonurie, Cystinurie) kommen aber einzelne Aminosäuren unverändert oder wenig verändert im Harne vor. Bei akuter gelber Leberatrophie (142), Phosphorvergiftung (1. S. 359) und anderen pathologischen Prozessen (143) erscheinen offenbar infolge gesteigerter autolytischer Vorgänge grosse Mengen von Aminosäuren in den Organen, dem Blute und dem Harne, während nach LOEWY bei Blausäure- und Salzsäurevergiftung umgekehrt die autolytischen Vorgänge im Muskel, nach den Unterschieden der Autolyse und Hydrolyse derselben zu urteilen (62, s. auch 115, 117), gehemmt sind. Doch betonen LOEWY und NEUBERG (116) die Schwierigkeit aus den Erscheinungen der Cystinurie auf den Verlauf des Eiweißstoffwechsels Schlüsse zu ziehen; dasselbe gilt auch für die erwähnten Vergiftungen.

Zweitens lassen sich einzelne Aminosäuren durch Kuppelung an bestimmte aromatische Komplexe auch im Hunger dem Stoffwechsel entziehen. Dabei ist es aber möglich, dass

diese Aminosäuren nicht beim Abbau von Organeiweiss, sondern aus dem Nahrungseiweisse, bzw. im Hunger beim Umbau des hypothetischen Reserve (Blut-) eiweisses in Organeiweiss entstehen. Vielleicht liesse sich diese Frage durch eine im Hunger längere Zeit fortgesetzte grösstmögliche derartige Entziehung einer Aminosäure (nicht Glykokoll, welches neugebildet werden kann; UMBER, 175) entscheiden, wobei die Zusammensetzung der Organeiweisse zu untersuchen wäre (Eiweissabartung nach KRAUS). Jedenfalls ist es aber, wenn auch unbewiesen, so doch wahrscheinlich, dass dem eigentlichen oxydativen Eiweissabbaue eine vollständige Hydrolyse vorangehen muss. Nach FREUND (53) spielt der Darm bei jedem Eiweissabbau im Organismus eine bedeutende Rolle, wie dies schon WEINLAND (184) für möglich hielt; FREUND fand nämlich bei intravitaler Leberdurchblutung den Gehalt des Blutes an Rest-N (durch Eiweisszersetzung in der Leber) nur dann erhöht, wenn das Blut vorher auch durch den Darm zirkulierte (s. S. 134).

Über den Verlauf des *oxydativen Abbaues* der Eiweisskörper bzw. der Aminosäuren sind unsere Kenntnisse ebenso spärlich, wie über den der Fette und Kohlenhydrate. Per os oder parenteral gegebene Aminosäuren und Polypeptide werden, wenn nicht in übergrosser Menge verabreicht, nach Untersuchungen von ABDERHALDEN (1. S. 258) und denen anderer glatt verbrannt, so weit die in der Natur vorkommende optische Isomere verabreicht wird, während die entgegengesetzte grösstenteils unverändert ausgeschieden wird. Der erste Schritt sowohl im endogenen wie im exogenen Eiweissabbau ist wahrscheinlich die Amoniakabspaltung. Für eine solche sprechen ausser dem erwähnten Befunde NENCKIS (siehe S. 117) und dem bekannten Verhalten des Tyrosins, mehrere Tatsachen. JACOBY (87) konstatierte in verschiedenen Organbreien Ammoniakentwicklung; LANG (102) dasselbe nach Zusatz verschiedener Aminosäuren. Neuestens konnte COHNHEIM (38*a)* in der Flüssigkeit Ammoniak nachweisen, in welche er Fischdärme brachte, in denen sich Pepton oder einzelne Aminosäuren befanden. NEUBERG und LANGSTEIN (141) fanden nach Verabreichung von Alanin Milchsäure im Harne, P. MAYER (128) nach Diaminopropionsäure Glyzerinsäure. Nach NEUBAUER (140*a)* ist die erste Veränderung der Aminosäuren eine oxydative Desamidierung zur Ketonsäure. Aus dem abgespaltenen

Ammoniak wird hauptsächlich Harnstoff, sofern durch dasselbe nicht in eventuell grösserer Menge entstehende Säuren neutralisiert werden. Der N des Eiweisses kann schon lange im Harne erschienen sein, während der N-freie, am meisten Energie liefernde Teil noch unverändert ist. Kaufmann (88) und Frank und Trommsdorff (52) zeigten, dass diese beiden Prozesse unabhängig von einander verlaufen, doch führt Falta (48) gute Gründe dafür an, dass die üblichen Berechnungsweisen für kürzere Perioden nicht mehr zulässig sind. (s. auch, besonders über die energetischen Verhältnisse S. 124—5). Nach der Desamidierung wird die zurückbleibende Karbonsäure nach Knoop (94) an der β Stelle zuerst angegriffen, während nach Friedmann (61) die *c*-Gruppen paarweise abgespalten werden; die Richtigkeit dieser letzteren Definition wird jedoch bezweifelt (42, 95).

Bei der Deutung des erwähnten Umstandes, dass nach einer Eiweissmahlzeit der grösste Teil des N-es in kürzester Zeit im Harne erscheint, ist es selbstverständlich fraglich, ob *stofflich derselbe N* im Harne erscheint, der kurz zuvor als Nahrung eingeführt wurde (1. S. 310 und 821). Gegenüber früheren widersprechenden Angaben über die Ausspülbarkeit von Stoffwechselendprodukten ist es aus den unter Aschers Leitung ausgeführten Versuchen von Haas (66) ersichtlich, dass der erste Anstieg in der N-Ausscheidungskurve nach einer Eiweissmahlzeit durch im Organismus vorhanden gewesene N-haltige Stoffwechselendprodukte bedingt ist, indem derselbe nach vorangehender Ausschwemmung des Organismus ausbleibt. Desgleichen konnte *Abderhalden* durch vorangehende Ausschwemmung die gesteigerte N-Ausscheidung des ersten Hungertages unterdrücken *(4a)*. Zum Teil haben wir es aber sicher mit stofflich demselben N zu tun, der kurz zuvor eingeführt wurde, und zwar entspräche er unserer Auffassung gemäss denjenigen Aminosäuren, welche ohne am Aufbau der Organeiweisse teilzunehmen abgebaut werden. Die Verhältnisse liegen darum sehr kompliziert, weil wir bisher nur den Anfang und das Ende des N-Stoffwechsels (52, 46) experimentell verfolgen konnten: die Resorptionskurve nach dem Vorgehen von Schmidt-Mühlheim und die Ausscheidungskurve (s. bei Tigerstedt 173 S. 399); aber die einzelnen Aminosäuren können verschieden lange im Organismus verweilen, bevor ihr N zu Harnstoff, Harnsäure etc. wird, und

diese können wieder verschieden lange vor der Ausscheidung im Körper zurückgehalten werden, abgesehen davon, dass sie selbst noch weiteren Umänderungen unterworfen sind (s. S. 128).

Gruber (65) nahm bekanntlich an, um das Verhalten beim Übergange zu einer N-reicheren Nahrung zu erklären, dass nur ein Teil des aufgenommenen N-es am selben Tage zur Ausscheidung gelangt, während der Rest an den *folgenden 2—3 Tagen ausgeschieden* wird, und stellte durch Superposition dieser Tageskurven sein bekanntes Schema auf. Ehrström (44) weist darauf hin, dass dies ein Spezialfall des allgemeinen Verhaltens des Organismus resorbierten Fremdstoffen gegenüber wäre. Aus unserer Auffassung würde sich dieses Verhalten aber dadurch erklären, dass der später ausgeschiedene N denjenigen Aminosäuren angehörte, welche am Aufbau der Organeiweisse teilnahmen, obgleich es, wie gesagt, nicht unmöglich ist, dass er in Form von Stoffwechselendprodukten zurückgehalten war. Faltas Untersuchungen, in denen er verschiedene Eiweißstoffe als Zugabe zu einer genügend Eiweiss enthaltenden Nahrung, superponiert (45) gab, bestätigten Grubers Annahme und zeigten ein verschiedenes Verhalten für verschiedene Eiweisskörper: langsame Ausscheidung für genuines Ovalbumin (46), ein früh auftretendes Maximum und eine längere Dauer der N-Ausscheidung für hydrolisiertes Eiweiss (48,) und eine Verzögerung derselben bei gleichzeitiger Verfütterung von Fett oder Kohlenhydraten (47, 150). Faltas Resultate wurden durch Vogt (176) und Hämälaien und Helme (68) bestätigt. Der S des Eiweisses scheint früher zur Ausscheidung zu gelangen, als der N (186, 68).

8. *Parenterale Eiweisszufuhr.* Es erübrigt sich nun noch der Ergebnisse einer Methode zu gedenken, mit Hilfe deren man mit Ausschliessung der Verdauung und Resorption den Teilprozess des Eiweissabbaues, gewissermassen verbunden mit dem des Aufbaues von Körperweiss, zu isolieren suchte, wie dies bei subkutaner oder intravenöser Injektion: parenteraler Zufuhr der Fall ist. Nachdem Friedenthal und Lewandowsky (60) zeigten, dass bis zu beginnender Opaleszenz erhitztes, fremdartiges Serum bei genügend langsamer intravenöser Injektion keine Albuminurie erzeugt, und Munk und Lewandowsky (140) und Oppenheimer (148) durch quantitative Versuche gegenüber der früheren Ansicht nachwiesen, dass

von den meisten Eiweißstoffen höchstens Spuren in den Harn übertreten — wobei das Ovalbumin wieder eine Ausnahme bildet (148, 57, 59) — stellte sich LAFAYETTE B. MENDEL (129) die Frage wie das parenteral verabreichte Eiweiss verwertet wird.

Die sich häufig stark widersprechenden Resultate der neueren Untersuchungen können wir im folgenden zusammenfassen: Im *Hunger* erscheint nach FRIEDEMANN und ISAAC (57) bei parenteraler Injektion von fremdartigem Serum sowohl beim Hunde, wie bei der Ziege im Harne der nächsten Tage als Plusausscheidung über den Hungerdurchschnitt ebensoviel, bzw. mehr N als injiziert wurde, nach LOMMEL (118) und HEILNER (73) (soweit berechenbar) beim Hunde ebensoviel, bzw. weniger, die N-Ausscheidung steigt dabei nach HEILNER langsamer an, als bei Darreichung per os. EDESTIN ruft hingegen nach den Zahlen von L. B. MENDEL (129) zu urteilen die Ausscheidung einer viel grösseren N-Menge hervor, als verabreicht wurde, ebenso, wenn auch in kleinerem Masse, Eieralbumin nach FRIEDEMANN und ISAAC (57). Bei nahezu *N-freier* kohlehydrathaltiger *Nahrung* (Kartoffel) fanden dieselben (57, 59) bei Hunden eine kaum merkliche Steigerung der N-Ausgabe nach einmaliger subkutaner Injektion von Eiereiweiss. Bei dauernder N-freier Ernährung per os und täglicher subkutaner Injektion von Pepton konnte NOLF (145) bei Hunden wochenlang N-Gleichgewicht aufrecht erhalten. Längere Zeit fortgesetzte Reihen mit abwechselnd nur enteraler und nur parenteraler Zuführung gleicher Mengen von Eiweiss wurden noch nicht ausgeführt. Hingegen *ersetzten* MICHAELIS und RONA bei Hunden in N-Gleichgewicht an einzelnen Tagen *einen Teil* des bis dorthin nur enteral gegebenen Eiweisses durch subkutane Injektion einer gleich grossen N-Menge; hierbei fanden sie nach Injektion von Pferde- und Hundeserum (132, 133 am 20. Mai) ungefähr ebensoviel N ausgeschieden als zugeführt wurde, nach Injektion von Casein (131, 132) aber bedeutend mehr. FRIEDEMANN und ISAAC (59) fütterten Hunde mit Fleisch und Speck und injizierten gewissermassen *superponiert* Hundeserum, wonach als Plusausscheidung in den nächsten Tagen mehr N erschien, als sie injizierten. Ihre Versuche an Hammeln (59) mit dauernder Heufütterung und zeitweiser Injektion von verschiedenen Eiweissarten ergaben unbeständige Resultate.

Nach LOMMEL (118) soll parenteral gegebenes unerhitztes

Hundeserum beim hungernden oder gefütterten *Hunde* keine ihm entsprechende Erhöhung der N-Ausscheidung verursachen, im Gegensatze zur enteralen Zuführung desselben, oder parenteraler von erhitztem Hundeserum. Dies trifft aber nach Michaelis und Rona nur manchmal zu, nicht immer (132, 133), während sich bei gleichzeitiger gemischter Fütterung per os und gleichbleibender gesamter N-Zufuhr, wie erwähnt, zwischen der Wirkung der Injektion von Hunde- und Pferdeserum kein Unterschied nachweisen liess, so wie auch dann nicht, als bei gleichbleibender Nahrungsmenge per os das Serum superponiert injiziert wurde (133). Auch Friedemann und Isaac (59, S. 835) fanden keinen Unterschied in der Wirkung von injiziertem Hunde- oder Pferdeserum beim hungernden Hunde.

Aus all diesen Befunden ist das eine bemerkenswert, dass mit Ausnahme der Serumeiweisskörper alle übrigen Eiweisse bei parenteraler Zufuhr eine erhöhte N-Ausscheidung zur Folge hatten. Es ist ferner der Befund von Nolf (145) wichtig, nach welchem parenteral zugeführtes Pepton zerfallendes Körpereiweiss zu ersetzen, also zum Aufbau von Organeiweiss gebraucht zu werden scheint. Sicher ist aber nur, dass es *abgebaut* wird. Einige Zeitlang nach der Injektion kann das injizierte Eiweiss im Blute zirkulieren. Klug (92) konnte intravenös injizierten Leim noch nach einer Stunde im Blute nachweisen. Über das nähere Schicksal parenteral zugeführten Eiweisses geben uns Szumowskis Untersuchungen (168 *a)* einen Wink: er konnte nach intravenöser Injektion einer Lösung von Zeïn dasselbe bei Gänsen und Tauben ausser im Blute nur noch in der Leber nachweisen. Desgleichen sahen Pachioni und Carlini (149) nach Injektion einer Eiweisslösung nur dann Giftwirkungen auftreten, wenn die Injektion in die Ohrvene eines Kaninchens, nicht aber wenn sie in eine Darmvene erfolgte. Dieses Verhalten erinnert an die erwähnten Untersuchungen von Seitz (s. S. 126.) Die Endprodukte des Abbaues betreffend fanden Friedemann und Isaac (57) nach parenteraler Eiweisszufur im Urin denselben relativen Gehalt an Harnstoff, als bei Fütterung per os. Die Präzipitinreaktion gab bisher über das Schicksal parenteral zugeführten Eiweisses (69, 149) ebensowenig einheitlich deutbare Resultate (148, 58), wie über die Eiweissresorption (s. S. 114.)

Wir sehen also, dass die Resultate verschieden sind, je nach der Verschiedenheit der Tierart, der Injektionsstelle, der

injizierten Eiweissart, der gleichzeitigen Fütterung der Versuchstiere; dazu kommen bei wiederholter Injektion an dasselbe Versuchstier noch neue Faktoren hinzu, wie Überempfindlichkeit oder Immunität, die auch öfter beobachtet wurden. In Anbetracht dieser grossen Schwierigkeiten wäre es wünschenswert diese variablen Faktoren zunächst möglichst konstant zu erhalten und unter möglichster Vereinfachung der Versuchsbedingungen die Erscheinungen zunächst quantitativ zu verfolgen.

Die Frage stellt sich aber ganz anders, wenn Freunds (53) erwähnte Auffassung über den Eiweissabbau sich als richtig herausstellen sollte. Es ist zwar für den ersten Augenblick höchst befremdend sich vorzustellen, dass jedes Eiweiss um von den Organen angegriffen zu werden, zuerst in das *Darmlumen sezerniert* werden muss; aber obgleich wir Freunds erwähnte Versuchsergebnisse für den Beweis einer so wichtigen Frage nicht für entscheidend halten können, so hat doch die aufgeworfene Frage eine sehr grosse Wichtigkeit, und ich (97) konnte eine Reihe von Tatsachen zur Stützung von Freunds Annahme anführen. Freund und Popper (55) versuchten nun die Frage durch intravenöse Injektionen von Peptonlösungen an Hunde zu entscheiden. Sie fanden bei abgebundenem Darme 20 Minuten nach der Injektion den Gehalt des Blutes an nicht eiweissartigem N, gegenüber den Versuchen ohne Abbindung des Darmes, vermehrt. Die Deutung dieser Blutanalysen ist aber sehr schwierig, und Freund zieht auch nur mit Wahrscheinlichkeit den Schluss aus denselben, dass der Organismus parenteral zugeführtes Eiweiss nur bei passierbarem Darme abbauen kann.

Bei meinen Resorptionsversuchen (96) fand ich den Eiweissgehalt des Blutes bei nicht gefütterten Hunden während der Dauer des auf den Darm beschränkten Kreislaufes im Vergleiche zum Hämoglobingehalt vermindert, was für eine Sekretion in den Darm sprach. Ich versuchte auch (97) die Frage dadurch zu entscheiden, dass ich Hunden eine Eiweisslösung injizierte, nachdem ich durch Einbinden der Art. mesent. sup. in die Pfortader die Darmzirkulation ausschloss. Ich bestimmte den Gehalt des Harnes der darauffolgenden acht Stunden an koagulierbarem Eiweiss, fand aber dabei kaum grössere Werte desselben als bei Ausschliessen der Darmzirkulation ohne Injektion von Eiweiss. Hieraus glaube ich

schliessen zu können, dass im Organismus parenteral zugeführtes Eiweiss retiniert werden kann, ohne den Darm passiert zu haben; ob es hierbei auch abgebaut wird, blieb unentschieden. Jedenfalls kann diese Frage, die nicht nur für das Schicksal parenteral zugeführten Eiweisses, sondern für den ganzen Eiweißstoffwechsel von entscheidender Wichtigkeit ist, am ehesten durch weitere Versuche mit parenteraler Eiweisszufuhr entschieden werden.

LITERATUR.

1. Abderhalden E., Lehrbuch der physiologischen Chemie, II. Aufl. Berlin-Wien, 1909.
2. Abderhalden E., Zschr. f. physiol. Chem., **44**, 17, (1905).
3. Abderhalden E., Bioch. Zschr., **8**, 360, (1908); **10**, 277, (1908).
4. Abderhalden E., Zschr. f. physiol. Chem., **57**, 348, (1908).
4/*a* Abderhalden E., ebenda, **59**, 177, (1909).
5. Abderhalden E., Baumann L. u. London E. S., ebenda, **51**, 384, (1907).
6. Abderhalden E., Bergell P. u. Dörpinghaus Th., ebenda, **41**, 153, (1904).
7. Abderhalden E., Funk C. u. London E. S., ebenda, **51**, 269, (1907).
8. Abderhalden E., u. Gigon A., ebenda, **53**, 113, (1907).
9. Abderhalden E., Kőrösy K. u. London E. S., ebenda, **53**, 148, (1907).
10. Abderhalden E., London E. S., u. Oppler B., ebenda, **55**, 447, (1908).
11. Abderhalden E., London E. S. u. Prym O., ebenda, **53**, 326, (1907).
12. Abderhalden E. u. Oppenheimer C., ebenda, **42**, 155, (1904).
12/*a* Abderhalden E. u. Oppler B., ebenda, **51**, 229, (1907).
13. Abderhalden E. u. Reinbold B., ebenda, **46**, 159, (1905).
14. Abderhalden E. u. Rona P., ebenda, **47**, 397, (1906).
15. Abderhalden E. u. Rona P., ebenda, **52**, 507, (1907).
16. Abderhalden E. u. Samuely Fr., ebenda, **46**, 193, (1905).
17. Abderhalden E. u. Schittenhelm A., ebenda, **51**, 323, (1907).
18. Abderhalden E. u. Teruuchi J., ebenda, **49**, 1, (1906).
19. Bayer H., Hofm. Beitr., **4**, 555, (1904.)
20. Benedict F. G., Amer. journ. of. Physiol. **16**, 409, (1906).
21. v. Bergmann G., Hofm. Beitr. **6**, 40, (1905).
22. v. Bergmann G. u. Langstein L., ebenda, **6**, 27, (1905.)
23. Bingel A., Zschr. f. physiol. Chem., **57**, 382, (1908).
24. Borchardt L., ebenda, **51**, 506, (1907); **57**, 305, (1908).
25. Brugsch Th., Zschr. f. exp. Path. u. Ther., **1**, 419, (1905).
26. Brugsch Th. u. Schittenhelm A., ebenda, **4**, 761, (1907).
27. Burian R. u. Schur H., Pflüger's Archiv., **80**, 290, (1900).
28. Busquet H., Compt. rend. soc. biol., **56**, 652, (1908).
29. Bywaters H. W., Bioch. Zschr., **15**, 322 u. 344, (1909).
30. Cathcart E. P., Bioch. Zschr., **6**, 109, (1907).
31. Cathcart E. P. u. Leathes J. B., Journ. of physiol., **33**, 462, (1906).
32. Chittenden R. H., Physiolog. economy in nutrition, London, 1905.

33. Cohnheim O., Nagel's Handbuch d. Physiol, II. Bd. 516. (1906).
34. Cohnheim O., Die Physiol. d. Verdauung und Ernährung, Berlin-Wien, 1908.
35. Cohnheim O., Zschr. f. physiol. Chem., **35**, 396, (1902).
36. Cohnheim O., ebenda, **46**, 9, (1905).
37. Cohnheim O., ebenda, **49**, 64, (1906); **51**, 415, (1907).
38. Cohnheim O., Arch. f. Hyg., **57**, 401, (1906).
38/*a* Conheim O., Zschr. f. physiol. Chem., **59**, 239, (1909).
39. Cramer W., Journ. of Physiol., **37**, 146, (1908).
40. Cramer W. u. Pringle H., Journ. of Physiol., **37**, 158, (1908).
42. Dakin H. P., Hofm. Beitr., **11**, 404, (1908).
43. Embden G. u. Knoop Fr., Hofm. Beitr., **3**, 120, (1903).
44. Ehrström R., Skand. Arch. f. Physiol., **18**, 281, (1906).
45. Falta W., Arch. f. Klin. Med., **81**, 231, (1904).
46. Falta W., ebenda, **86**, 517, (1905).
47. Falta W. u. Gigon A., Bioch. Zschr., **13**, 267, (1908).
48. Falta W., Grote F. u. Staehelin R., Hofm. Beitr., **9**, 333, (1907).
49. Fischer E. u. Abderhalden E., Zschr. f. physiol. Chem., **46**, 52, (1905).
50. Folin O., Amer. journ. of. Physiol., **13**, 45, 66 u. 117, (1905).
51. Forster J., Ber. 14. Kongr. f. Hyg. u. Dem., Berlin, 1907; **2**, 332.
52. Frank O. u. Trommsdorff R., Zschr. f. Biol., **43**, 258, (1902).
53. Freund E., Zschr. f. exp. Path. und Ther., **3**, 1, (1907).
54. Freund E., Biochem. Zschr., **7**, 361, (1908); **9**, 463, (1908).
55. Freund E. u. Popper H., Biochem Zschr., **15**, 272, (1909).
56. Friedlaender K., Landw. Versstat., **67**, 283, (1907); Pflügers Arch. **122**, 511, (1908).
57. Friedemann U. u. Isaac S., Zschr. f. exp. Path u. Ther., **1**, 513, (1905).
58. Friedemann U. u. Isaac S., ebenda, **3**, 209, (1907).
59. Friedemann U. u. Isaac S., ebenda, **4**, 830, (1908).
60. Friedenthal H. u. Lewandowsky M., Arch. f. (An. u.) Physiol., **1899**, 531.
61. Friedmann E., Hofm. Beitr., **11**, 151, 158, 177 u. 194, (1908).
61/*a* Funk C., Bioch. Cbl., **8** S. 421.
61/*b* Fürth O. u. Friedmann M., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Suppl., 214.
62. Glikin W. u. Loewy A., Biochem. Zschr., **10**, 498, (1908).
63. Gottlieb R. u. Stangassinger R., Zschr. f. physiol. Chem., **52**, 1, (1907); **55**, 322, (1908).
64. Grafe E., Arch. f. Hyg., **62**, 216, (1907).
65. Gruber M., Zschr. f. Biol., **42**, 407, (1901).
66. Haas E., Biochem. Zschr., **12**, 203, (1908).
67. Halliburton W. D., Lancet, **176**, 21, (1909).
68. Hämälaien J. u. Helme W., Skand. Arch., **19**, 182, (1907).
69. Hamburger F. u. Sperk B., Wien. Klin. Wochenschr., **1904**, 641.
70. Hári P., Pflügers Archiv., **115**, 11, (1906); **121**, 459, (1908).
71. Heidenhain R., Pflüger's Archiv., **43**, Suppl., (1888).
72. Heilner E., Zschr. f. Biol., **48**, 144, (1906).
73. Heilner E., ebenda, **50**, 26, (1908).
74. Heilner E., ebenda, **50**, 488, (1908).
75. Henriques V., Zschr. f. physiol. Chemie, **54**, 406, (1907/8).

76. Henriques V. u. Hansen C., ebenda, **43**, 417, (1905).
77. Henriques V. u. Hansen C., ebenda, **48**, 383, (1906).
78. Henriques V. u. Hansen C., ebenda, **54**, 169, (1907).
79. Herzog R. O., Zschr. f. physiol. Chemie, **39**, 305, (1903).
80. Hofmeister Fr., Arch. f. exp. Path. und Pharm., **19**, 1, (1885); **20**, 291, (1886); **22**, 306, (1887).
81. Hohlweg H. u. Mayer H., Hofm. Beitr., **11**, 379, (1908).
82. Hooghenhuyze G. J. C. und Verploegh H., Zschr. f. physiol. Chemie, **46**, 415, (1905).
83. Hooghenhuyze G. J. C. und Verploegh H., ebenda, **57**, 175, (1908).
84. Hopkins T. G. u. Willcock E. G., Journ. of physiol., **35**, 88, (1906).
85. Howell W. H., Amer. journ. of Physiol., **17**, 273, (1906—7).
86. Howell W. H., ebenda, **17**, 280, (1906—7).
87. Jacoby M., Zschr. f. physiol. Chemie, **30**, 149, (1900).
88. Kaufmann M., Journ. de physiol., **1896**, 340 u. 767.
89. Kaufmann M., Pflügers Archiv, **109**, 440, (1905).
90. Kellner O., ebenda, **113**, 480, (1906); **116**, 203, (1907); **118**, 641, (1907); Landw. Zeit. **55**, 736 u. 815, (1906); **56**, 635, (1907); **57**, 112, (1908). Journ. f. Landw.**56**, 49, (1908).
91. af Klercker K. J. O., Biochem. Zschr., **3**, 45, (1907).
92. Klug F., Pflüger's Arch., **48**, 100, (1891).
93. Klug F., ebenda, **92**, 281, (1902).
94. Knoop Fr., Hofm. Beitr., **6**, 150, (1905).
95. Knoop Fr., ebenda, **11**, 411, (1908).
96. Kőrösy K., Zschr. f. physiol. Chemie, **57**, 267, (1908).
97. Kőrösy K., s. meine demnächst ebenda erscheinende Arbeit.
98. Kőrösy K., Bemerkung in Zentrbl. f. Physiol., 1909.
99. Kraus Fr., Deutsche med. Wochenschr. **1903**, 237; Berl. Klin. Wochschr. **1904**, 1.
100. Krogh A., Sk. Arch. f. physiol., **18**, 364, (1906).
101. Kutscher Fr., u. Seemann J., Zschr. f. physiol. Chemie, **34**, 528, (1902); **35**, 432, (1902).
102. Lang S., Hofm. Beitr., **5**, 321, (1904).
103. Lang G., Bioch., Zschr., **2**, 225, (1906).
104. Langstein L., Hofm. Beitr., **3**, 373, (1903).
105. Lawrow D., Zschr. f. physiol. Chemie, **51**, 1, (1907); **53**, 1 u. 19, (1907); **56**, 343, (1908).
106. Leathes J. B., Problems in animal metabolism, London, 1906.
107. Lefmann G., Zschr. f. physiol. Chemie, **57**, 476, (1908).
108. Lehmann C., Pflügers Arch., **112**, 339, (1906).
109. Lehmann C., ebenda, **115**, 448, (1906); **117**, 538, (1907); Landw Zeit., **57**, 108 (1908).
110. Lengyel R., Pflügers Arch., **115**, 7, (1906).
111. Letsche E., Zeitschr. f. physiol. Chem., **53**, 31, (1907).
112. Levene P. A. u. Slyke D. D., Bioch. Zschr., **13**, 440 u. 459, (1908)
113. Linden M., Arch. f. (An. u.) Physiol., **1906**, Suppl. 1.
114. Loewi O., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., **48**, 303, (1902).
115. Loewy A., Bioch. Zschr., **3**, 439, (1907).

116. Loewy A. u. Neuberg C., Zsch. f. physiol. Chem., **43**, 339, (1904); Bioch. Zschr., **2**, 438, (1906).
117. Loewy A., Wolf Ch. u. Oesterberg E., ebenda, **8**, 132, (1907).
118. Lommel F., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., **58**, 50, (1908).
119. London E. S. u. Polorozowa W. W., Zschr. f. physiol. Chemie, **56**, 512, (1908).
120. London E. S. u. Polorozowa W. W., ebenda, **57**, 113, (1908).
121. Lukomnik I., Hofm. Beitr., **9**, 205, (1907).
122. Lusk Gr., Zentrbl. f. Physiol., **21**, 61, (1907).
123. Lüthje H., Pflügers Archiv, **113**, 547, (1906).
124. Lüthje H., Ergebn. d. Physiol., **7**, 795, (1908).
125. Lüthje H. u. Berger Cl., Arch. f. klin. Med. **81**, 278, (1904).
126. Magnus-Levy A., Noordens Handb. d. Pathol. d. Soffw. II. Aufl., Bd. II., S. 337. (1906).
127. Magnus-Levy A., Bioch. Zschr. **6**, 523, (1907).
128. Mayer P., Hofm. Beitr., **42**, 59, (1904).
129. Mendel L. B. u. Rockwood E.W., Amer. Journ. of phys. **12**,336, (1904).
130. Michaelis L. u. Rona P., Biochem. Zschr. **2**, 219, (1906); **3**, 109, (1907); **4**, 11, (1907); **5**, 365, (1907).
131. Michaelis L. u. Rona P., Pflügers Archiv, **121**, 163, (1908).
132. Michaelis L. u. Rona P., ebenda, **123**, 406, (1908).
133. Michaelis L. u. Rona P., ebenda, **124**, 578, (1908).
134. Micheli F., Arch. ital. de Biol., **46**, 185, (1906).
134/*a* Michaud L., Zschr. f. physiol. Chem. **59**, 404, (1909).
135. Micko K., Zschr. f. physiol. Chem., **56**, 180, (1908).
135/*a* Morawitz P. u. Dietschy R., Arch. f. ex. Path. u. Pharm., **54**, 98, (1906).
136. Müller M., Plügers Arch., **112**, 245, (1906).
137. Müller M., ebenda, **116**, 207, (1907).
138. Müller M., Journ. f. Landw., **55**, 123, (1907); Pflügers Arch., **117**, 497, (1907).
139. Müller M., ebenda, **119**, 339, (1907); Journ. f. Landw., **56**, 193, (1908).
140. Munk J. u. Lewandowsky M., Arch. f. (An. u.) Phys., **1899**, Suppl. 73.
140/*a* Neubauer O., D. Arch. f. klin. Med. **95**, 211, (1909).
141. Neuberg C. u. Langstein L., Arch. f. (An. u.) Phys., **1903**. Suppl. 514.
142. Neuberg C. u. Richter P. R. R., Deutsche med. Wochsch., **1904**, 499.
143. Neuberg C. u. Strauss H., Berl. klin. Wochsch., **1906**, 258.
144. Nolf P., Arch. de Physiol. et de Path. gén., **9**, 925, (1907).
145. Nolf P. u. Hougardy A., Arch. intern. de Physiol. **2**, 29, (1904—5).
146. Nürnberg A., Hofm. Beitr., **4**, 543, (1904).
147. Oesterberg E. u. Wolf Ch. G. L., Bioch. Zschr., **5**, 304, (1907).
148. Oppenheimer C., Hofm. Beitr., **4**, 263, (1904).
149. Pacchioni D. u. Carlini C., Archivio. di fiz., **2**, 297, u. 561, (1905; **6**, 33, (1908).
150. Pari E. A., Bioch. Zschr., **13**. 274, (1908).
151. Pflüger E. F. W., Plügers Archiv, **126**, 416, (1909).
152. Pohl J., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., **25**, 31, (1889).
152/*a* Rjasantzeff N. W., Malys Ber. **26**, 349, (1897).

152/*b* Reach F., Bioch. Zschr., **16**, 357, (1909).
153. Robertson T. B., Bioch. Centrbl., 6, Nr. 1395.
154. Roehl N., Pflügers Arch., 118, 547, (1907).
155. Rona P. u. Müller W., Zschr. f. physiol. Chemie, **50**, 263, (1906).
156. Rosenfeld L., Hofm. Beitr., 9, 215, (1907).
157. Rothmann A., Zschr. f. physiol. Chemie **57**, 131, (1908).
158. Rubner M., Das Problem der Lebensdauer, München-Berlin, 1908.
159. Rubner M., Volksernährungsfragen, Leipzig, 1908.
160. Salaskin S., Zschr. f. Physiol. Chemie, **51**, 167, (1907).
161. Sawjalow W. W., Zschr. f. physiol. Chemie, **54**, 119, (1907).
162. Schöndorff B., Pflügers Archiv, **117**, 257, (1907).
162/*a* Schulze E., Malys Ber., **36**, 691, (1906).
163. Seitz W., Pflügers Archiv, **111**, 309, (1906); **119**, 479, (1907).
163/*a* Shaffer, Am. journ. of. Physiol., **22**, 445, (1908).
164. Shore L. E., Journ. of Physiol., **11**, 528, (1890).
165. Shryver S. B., Zentrbl. f. Physiol., **20**, 576, (1906).
166. Sivén V. O., Skand. Arch., **11**, 123, (1901).
167. Sivén V. O., Skand. Arch., **18**, 177, (1906).
168. Stangassinger R., Zschr. f. physiol. Chemie, **55**, 295, (1908).
168/*a* Szumowski W., Zschr. f. physiol. Chemie, **36**, 198, (1902).
169. Tangl Fr., Pflügers Arch. **89**, 227, (1902).
170. Tangl Fr., Pflügers Arch., **115**, 1, (1906).
171. Taylor A. E., Bioch. Centrbl., **6**, Nr. 531 u. 1396.
172. Tigerstedt R., Ber. 14. Kongr. f. Hyg. u. Dem., Berlin, 1907; **2**, **327**.
173. Tigerstedt R., Nagel's Handb. d. Physiol. Bd. I, 331, (1906).
174. Tobler L., Zeitschr. f. physiol. Chemie, **45**, 185, (1905).
175. Umber F., Berl. klin. Wochschr., **1903**, 885.
176. Vogt A., Hofm. Beitr., **8**, 409, (1906).
177. Voit C., s. 173 S. 393.
178. Völtz W., Pflügers Archiv, **112**, 413, (1906).
179. Völtz W., ebenda, **115**, 452, (1906); Landw. Zeit., **55**, 730 u. 814, (1906).
180. Völtz W., Pflügers Arch., **116**, 307, (1907).
181. Völtz W., ebenda, **117**, 541, (1907).
182. Völtz W. u. Jakuwa H., ebenda, **121**, 117, (1908).
183. Weber S., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., **58**, 100, (1908).
184. Weinland E., Zschr. f. Biolog., **47**, 282, (1906).
185. Weiss F., Zschr. f. physiol. Chemie, **52**, 107, (1907).
186. v. Wendt G., Skand. Arch., **17**, 211, (1905).
186/*a* Wiechowski W., Hofm. Beitr., **7**, 204, (1906).
187. Zuntz N., Pflügers Arch., **49**, 483, (1891).
188. Zuntz N., Natwiss. Rundschau, **21**, 501, (1906).
189. Zuntz N., Zentrbl. f. Physiol., **22**, 67, (1908).
190. Zunz E., Arch. intern. de Physiol., **15**, 203, (1905).
191. Zunz E., Erg. d. Physiol., **5**, 622, (1906).
192. Zunz E., Bioch. Cbl. 8, Nr. 730.

Über tonische und trophische Innervation.

Von Prof. Dr. ARMIN von TSCHERMAK (Wien.)

Die hergebrachte Annahme einer trophischen Innervation im Sinne eines zur Erhaltung oder zur normalen Tätigkeit gewisser Organe notwendigen Dauereinflusses wurzelt wohl noch in der alten Auffassung des Zentralnervensystems als des *allein* lebenspendenden Prinzipes im Tierkörper, dessen nicht-nervöse Gewebe der Automatie, ja selbst der Reizbarkeit und des Leitungsvermögens an und für sich entbehren sollten. Und doch erscheint das Problem der trophischen Innervation noch heute wohl diskutierbar, auch *nach* Überwindung jenes Standpunktes und bei voller Bewertung der Autonomie auch der nicht-nervösen Gebilde und der zentralistisch-regulatorischen Bedeutung des Zentralnervensystems, seiner Stellung als Rezeptions- und Reaktionsvermittler und als Intentionsträger. Allerdings handelt es sich heute wie früher um ein *offenes* Problem, da die einwandfreie Beweisgrundlage in mehrfacher Hinsicht fehlt.

Für die Vorstellung, dass ein dauernder Nerveneinfluss die absolute Bedingung für die Erhaltung und für den normalen Stoffwechsel bestimmter Organe darstelle, wurden und werden zahlreiche klinische und experimentelle Erfahrungen angeführt, denen zufolge solche Organe bei Beeinträchtigung oder Aufhebung jenes Einflusses einer quantitativen, atrophishen oder einer qualitativen, metamorphotischen oder allotrophischen Stoffwechselstörung, schliesslich der Nekrobiose anheimzufallen scheinen, bzw. an Widerstandsfähigkeit gegen äussere Schädlichkeiten, wie Verletzungen, Infektionnen u. dgl. einbüssen sollen.

Solche sogenannte trophische Störungen [1] werden sowohl nach Läsion efferenter oder distalaxoner, wie auch nach Läsion afferenter oder zentralaxoner Leitungen beobachtet.

Als Repräsentanten der ersten Gruppe und zwar der Spätfolge von Läsion *anscheinend efferenter Leitungen* seien zunächst erwähnt die ev. ziemlich rasch eintretende,

zuweilen wachsartige Degeneration der quergestreiften Muskeln nach Läsion des spinalen Endgliedes der Leitung, sei es an seinem Ursprunge im Rückenmarke oder im peripheren Verlaufe, dann die Atrophie nach höher sitzenden Traumen ev. kombiniert mit übermässiger Entwicklung des Fettgewebes (Reid[2], Valentin[2], Samuel[1], Mantegazza[3], Erb[4], Vulpian[5], Bizzozzero und Golgi[6], Weir, Mitchell[1], Friedreich[7], Lichtheim[7a], Charcot[1], Raymond[7b], Rindskopf[7c], Joffroy und Achard[7d], Ed. Krauss[7e], G. T. Kemp[8], A. Barbieri[9]). Diesen absteigenden Veränderungen unterliegen allerdings verschiedene Muskeln in sehr ungleichem Grade u. zw. ohne nachweisbare Mitbeteiligung der zu den Muskelspindeln gehörenden Fasern (Sherrington[10]). Die roten degenerieren langsamer als die weissen (Ph. Knoll[11]) besonders langsam die Augenmuskeln (Sherrington[12]).

Des weiteren sei erinnert an die Atrophie der Speicheldrüsen nach Ausschaltung der cerobrospinalen, präganglionären Nervenfasern, noch mehr nach Durchtrennung der postganglionären Fasern (Cl. Bernard[13], Bidder[14], Heidenhain[15]). Ebenso sei angeführt die Atrophie des Hodens nach Durchtrenung der Nerven des Samenstranges (Nélaton[16], Obolensky[17]).

Nicht mit gleicher Sicherheit lassen sich einfach auf Durchtrennung efferenter Nerven beziehen die sogenannten trophischen Störungen an Knochen, Bändern und Gelenken, deren Schwund an Masse und an Kalksalzen am ausgewachsenen Knochen, wie sie nach Durchtrennung sämtlicher Nervenstämme einer Extremität beobachtet wurden (Mantegazza[3], Schiff[18], Vulpian[19], Kassowitz[20], G. Billard, F. Billet und Maltet[21]). Die Beteiligung afferenter Leitungen ist speziell wahrscheinlich in den Dystrophien, welche als relativ späte Ausfallserscheinungen an der Haut und den Horngebilden nach Neurektomien gemischter Nervenstämme auftreten (am Menschen von H. Head und J. Sherren[22], an Pferden von Brauell[23], Cadéac[25], Videlier[24], Cadiot[26], Almy[27], Knipscheer[28], Th. Schmidt[29], Monnard[30], H. Ackermann[31] beobachtet).

Speziell interressant, allerdings keineswegs unbestritten, sind die Angaben über eine trophische Bedeutung, welche anscheinend neben der Hemmungsfunktion den präganglionären Vagusfasern bezüglich des Herzmuskels zukommt. Dieses zuerst von Eichhorst[32] erhaltene Resultat — schon nach 48 Stunden eintretende trübe Schwellung, dann fettige Myode-

generation, endlich Myokarditis fibrosa, ev. mit interstitiellen Blutungen — wurde von G. Fantino[33], A. Timofejeff[34], A. Ferranini[35], R. Funke[36] nur nach doppelseitiger Vagotomie und nur in einem Drittel der Fälle bestätigt (vgl. auch A. Stefani[36a], Niedzvietzky[37], G. N. Stewart[38]); nach R. Joseph und S. J. Meltzer[39] beschleunigt Vagusreizung die Totenstarre des Herzmuskels. A. Widmer[40] (einseitige Vagotomie beim Menschen) ebenso Friedenthal[41] (verminderte Leitungsfähigkeit und Resistenz gegen Narkotika an Hunden) bestritt diese Angaben. Die Frage einer trophischen Beziehung von N. vagus und Lunge sei erst bei Erörterung der afferenten Bahnen gestreift.

Mit einer gewissen Reserve — ob nämlich neben den efferenten Leitungen noch afferente in Betracht kommen — seien ferner hier angeführt gewisse Dystrophien nach Läsion sympathischer Nervenleitungen. Als Spätefekte sind hier bekannt Atrophie der betreffenden Hälfte des Kammes beim Truthahn (Legros[42]), ebenso der Kehllappen (M. Schiff[43]) nach Exstirpation des oberen Zervikalganglions, vereinzelt Atrophie der korrespondierenden Hirnhemisphäre am Meerschweinchen (Brown-Séquard[44], Vulpian[45]), ferner regulär rascheres Wachstum der Ohrmuschel bzw. ihrer Haare beim Kaninchen nach Durchtrennung des Grenzstranges am Halse. (Versuche von A. Bidder[46], Stirling[47], Schiff[48], S. Mayer[49] positiv, Versuche von Cl. Bernard[50], Ollier[51], Cohnheim[52] negativ.) Vermutlich auf Läsion efferenter sympathischer Leitungen zu beziehen ist wohl die Acetonurie und konsekutive Albuminurie nach Exstirpation des Plexus cœliacus (A. Lustig[53]); nach Ed. Klebs und I. Munk[54] Diabetes; Durchtrennung der N. splanchnici ist ohne Effekt für Niere und Darm (H. Vogt[55], vgl. auch Niedzietzky[37]). Dasselbe gilt von der Steigerung der Infektionsempfänglichkeit an der Niere nach Trennung aller Zusammenhänge des Organs mit dem Nervensystem (L. Nékám[37a], vgl. auch Brown-Séquard[37b]). Als fraglich nach der Art des Zustandekommens muss ich das Eintreten von Blutungen bezeichnen, welche in den Lungen, Pleuren, sowie in der Magenschleimhaut nach Läsionen des Zwischen- und Mittelhirns beobachtet werden (Schiff, Brown-Séquard, Ebstein[56]). Ähnliches gilt von der kurativen Wirkung, welche der Durchtrennung des Halssympathicus bei Morbus Gravesi-Basedowi zugeschrieben wird (Abadie[57] u. a.).

Das angeführte, allerdings recht ungleichwertige Material von sog. trophischen Störungen nach Läsion anscheinend efferenter Leitungen führt uns zu der Frage, ob den kurz angegebenen Erscheinungen überhaupt eine *Sonderstellung* zuzuerkennen ist, oder ob sie als einfache Folgen des Ausfalles oder der Beschränkung der muskulomotorischen, sekretorischen, hemmenden, ev. auch der vasomotorischen Funktion der betroffenen efferenten Nervenleitungen zu betrachten sind. In den einen Fällen würde Inaktivitätsatrophie* infolge Läsion efferenter Förderungsbahnen, in den anderen Fällen Hyperaktivitätsdystrophie infolge Ausfalles efferenter hemmender oder antagonistischer Bahnen vorliegen. Diese einfachste Erklärungsweise scheint zuzureichen für die Fälle von Atrophie der passiv bewegten Teile, wie Bänder, Gelenke, Knochen: so zeigte bei Ruhigstellung beider Extremitäten durch Eingipsen die entnervte kein anderes Verhalten als die nervenführende (Joseph[61], H. Schulz[62] an Fröschen, an Tauben Übereinstimmung unvollkommen).

Weniger befriedigend ist schon die Zurückführung lokaler Hypertrophien auf den blossen Ausfall von Vasoconstriktoren bzw. das Überwiegen von Vasodilatatoren. Das bezeichnete Prinzip versagt jedoch im Wesentlichen gegenüber der neurogenen Muskelatrophie und Muskeldegeneration, da in nicht wenigen Fällen das Ausmass der Lähmung und der Grad des Muskelschwundes durchaus nicht parallel gehen und die Verschiedenheit der Folgen von Läsion des terminalen und des präterminalen Leitungsgliedes unerklärt bleibt. Ebensowenig vermag die einfache Zurückführung der Vagusmyokarditis auf die Tachykardie und den Ausfall von Vasokonstriktoren zu befriedigen, da die Pulsbeschleunigung nach Vagotomie bald zurückgeht (Timovejeff[34], Uschakoff[63], H. Friedenthal[41]), wie auch das Vorkommen von Vasomotoren im Vagus fraglich ist (Constriktoren nach W. T. Porter[64] doch von ihm selbst später bezweifelt, nach R. Maass[65], nach C. J. Wiggers[66], E. A. Schäfer[67] contra. Dilatatoren nach

* Auf die Anlage bzw. die erste Periode der Entwicklung der Muskulatur, ebenso auf den Prozess der Metamorphose erscheint das Nervensystem und damit die Bewegungsfunktion ohne Einfluss (W. Roux,[58] K. Goldstein,[59] Wintrebert,[60]) hingegen ist für die zweite Periode der Entwicklung die Funktion von entscheidender Bedeutung (W. Roux [58]).

C. J. Roy und J. G. Adami,[68] nach H. N. Martin,[69] nach P. Maass.[65]).

Aus diesen hier nur angedeuteten Gründen ergibt sich m. E. die Annahme einer trophischen Sonderfunktion gewisser efferenter Leitungen. Über das Verhältnis dieser Aktion zur motorisch-sekretorischen Innervation wird später zu verhandeln sein.

Zunächst seien die sogenannten trophischen Erscheinungen resumiert, welche auf anscheinend *afferente* Leitungsbahnen zu beziehen sind.

Die bekannteste Störung dieser Art, für die Geschichte, für die Bejahung wie Verneinung der Lehre von der trophischen Innervation geradezu das klassische Beispiel, ist die Keratitis neuroparalytica, allgemein gesagt, die Hornhautveränderungen nach Läsion der sensiblen Trigeminusleitung. Von Magendie [70] und Snellen [71] als trophisch betrachtet, wurde die Hornhautentzündung durch Senftleben [72], sowie von Feuer [73], auf gesteigerte Traumen infolge der Anästhesie, des konsekutiven Fehlens des reflektorischen Lidschlages und der Verminderung des Tränenflusses (Eberth [74], Balogh [75]) bezogen. Blieb doch die Entzündung unter dem Schutze einer Drahtkapsel, eines Pfeifendeckels oder Uhrglases, selbst eines offenen Korkringes (Feuer [73]), ebenso bei Zunähen der Lider aus (Gudden [76], Hanau [77]). Die sogenannte Keratitis neuroparalytica wurde also von den genannten Autoren mit einer Vertrocknungskeratitis e lagophthalmo, wie sie experimentell durch Zurücknähen der Lider erzeugt werden kann, identifiziert u. zw. unter Zurückführung der Infektion auf die schon normaler Weise im Bindehautsacke vorhandenen Staphylokokken (A. Ollendorf [78]). Zudem erhielt Feuer [73] nach absichtlicher Verletzung der Hornhaut unter der Drahtkapsel bloss vorübergehende Trübungen, keine Keratitis bzw. kein Anzeichen von trophisch verminderter Resistenz des entnervten Hornhautgewebes. Während in nicht wenigen Fällen von Trigeminuslähmung Störungen an der Hornhaut trotz Anästhesie überhaupt vermisst wurden (E. Franke [79], W. E. Cant [80], E. Gley [81], F. Krause [82], in sieben Fällen von Exstirpation des G. Gasseri, in einem Falle von peripherer Trigeminusresektion hingegen Keratitis; E. Long und M. Egger [83]: nur in einem von 2 sonst ganz gleichen Fällen Keratitis; Wilbrand und Sänger [84], M. Davies [85], A. Schmidt [85a]), beschrieben andere Autoren solche

zunächst oder fast ausschliesslich an den tieferen Teilen des Auges (J. V. LABORDE[86]), speziell Katarakt (W. J. COLLINS[87]). GAULE[88] erklärte nicht die Entzündung, sondern eine nach bestimmten Läsionen ungemein rasch eintretende Ernährungsstörung bzw. ein nekrotisches Absterben von Inseln in den tieferen Schichten des Hornhautephitels als das Primäre. Dieser Prozess führe bei verminderter Durchfeuchtung (dieselbe bleibt genügend bei ganz jungen Tieren — von HANAU[77] bestritten — feuchte Luft, Zunähen der Lidspalte vor oder nach der Neurotomie, Pilokarpineinträufelung) zum Eintrocknen der oberflächlichen Lagen und damit zur Bildung von Grübchen, welche hinwiederum ganz lokale Eingangspforten für Entzündungserreger darstellen. HANAU[77] beschrieb allerdings gegenüber GAULE[88] das Auftreten solcher Grübchen bei allen zu Hornhautvertrocknungen führenden Eingriffen z. B. Facialisdurchschneidung, künstlichem Lagophthalmus, Vergiftung durch Äther oder Cyankalium. Die nach GAULE[88] binnen 1 oder mehreren Minuten eintretenden Früherscheinungen, nämlich Irisieren der Hornhautoberfläche und Auftreten kleiner, zumeist zentral gelegener Grübchen, wurden hingegen von C. ECKHARD[89] als durch die heftigen krampfhaften Bewegungen des Kopfes und der Lider der Versuchstiere, speziell durch Stümpfe abgebrochener Zilien, aber auch durch Staubteilchen oder lose Haare, somit rein traumatisch enstanden erklärt, demnach als jeder Beziehung zum Trigeminus entbehrend und bei künstlich verhindertem Lidschlag sowie bei Schutz vor Vertrocknung fehlend (letzteres auch HANAU[77]). Ebenso lehnte ECKHARD[89, 90] die Angabe DECKERS[91] ab, dass Reizung des Trigeminus die übrigens auch bei nicht operierten Kaninchen nicht selten vorkommenden Grübchen hervorrufe.

Bezüglich der Stelle der Trigeminusverletzung hat MAGENDIE[70] die Läsion des G. Gasseri, CL. BERNARD[92] und in Bestätigung J. GAULE[88] (den Gangliengehalt des R. opthalmicus betonend) diese wie die Läsion peripher, nicht aber zentral davon als wirksam bezeichnet. MEISSNER[93] und BÜTTNER[94] lokalisierten noch genauer auf die medialen Bündel des R. ophthalmicus. Hingegen kann nach M. SCHIFF[95], BUDGE[96], ECKHARD[89], HANAU[77] nach Läsion an jeder Nervenstelle Keratitis bzw. Grübchenbildung eintreten. Der Trigeminuskeratitis sollte nach CL. BERNARD[92] und SINITZIN[97] die Exstirpation des oberen sympatischen Halsganglions entge-

genwirken, was Eckhard[90], Senftleben[72] und Schiff[98] bestreiten. Nur in parenthesi erwähnt sei die Angabe von P. Langlois und Ch. Richet[99], dass bei einem Hunde nach Exstirpation des Occipitalhirns Leukombildung auf dem Auge derselben Seite eintrat.

Resumierend scheint mir die einfache Theorie von Vertrocknung und erhöhter Verletzungschance infolge Sensibilitätsverlustes (Feuer[73], Büttner[94], Hanau[77]), ebenso die Erklärung aus einer vasomotorischen Störung (Schiff[95], F. Seydel[100]. Gaule[88] betonte demgegenüber das Fehlen von Gefässen in der Hornhaut im Grübchenstadium, M. Davies[85] das Fehlen vasomotorischer Störungen in zahlreichen klinischen Fällen) weniger wahrscheinlich als die allerdings auch nicht vollerwiesene Möglichkeit irgendeiner trophischen Einflussnahme des Trigeminus. Das klinische Bild weist, wie E. Fuchs[101] betont, der Keratitis neuroparalytica jedenfalls eine Sonderstellung zu, zumal da dieselbe beim Menschen nach E. Fuchs[101] auch bei Normalbleiben von Lidschlag und Befeuchtung, die übrigens auch bei allein verminderter oder allein aufgehobener Tränensekretion hinreichend bleibt, ja selbst bei vollständiger Ptosis und unter einem Verband selbst bei Erhaltenbleiben der Sensibilität eintreten kann.

Auf verminderte Widerstandsfähigkeit der entnervten Gewebe wurden die sog. trophischen Geschwüre bezogen, welche nach intrakranieller Trigeminusdurchschneidung an den Lippen, an der Mund- und Gaumenschleimhaut auftreten (Cl. Bernard[92], Büttner[94], Rollet[102]. Fehlen solcher Geschwüre bei vorausgeschickter Entkronung der Schneidezähne nach Abraham[103]. Fehlen solcher Geschwüre in 7 klinischen Fällen von Exstirpation des G. Gasseri nach F. Krause[84]). Doch erscheint diese Deutung, zunächst wenigstens nicht hinreichend begründet gegenüber der Auffassung als einfacher Folgen des Verlustes der Sensibilität und damit des reflektorischen und sensitiven Selbstschutzes jener besonders exponierten Partien. Kann doch eine auf der anästhetischen Seite aufgetretene Ulceration, anscheinend ohne erhöhten Widerstand zu finden, auf das Gewebe der nervenführenden Seite übergreifen (Sherrington[1]).

Nicht so einfach zu deuten sind die klinischen Fälle von halbseitigem Gesichtsschwund im Gebiete des N. trigeminus, aber auch des N. facialis sowie der Zunge (u. a. H. S. Bir-

kett[104]), für deren Mehrzahl Merkel[105], E. Joseph[107], Mendel[106], (vgl. auch Estor[108], Déjerine und Miraillé[109]) eine Neuritis anscheinend der afferenten Trigeminusleitung bzw. der aufsteigenden Quintuswurzel und der Subst. ferruginea annehmen. Besonders interessant sind die Fälle von Hemiatrophia facialis mit erhaltener Motilität trotz Anästhesie, sowie Fälle von jahrelang bestehendem Sensibilitätsverlust ohne Eintreten von Schwund (Ruhemann[110]). Der Atrophie steht gegenüber das gesteigerte Wachstum der Schneidezähne nach teilweiser Trigeminusdurchtrennung vor dem G. Gasseri ohne Lähmung der Kaumuskeln (I. V. Laborde[86] vgl. auch M. Schiff[111], H. Girard[112]; Abraham[103] negativ).

In nicht wenigen klinischen Fällen von Neuralgie bzw. Neuritis des Trigeminus wird das Auftreten von Hautentzündungen (Herpes-Fall H. Sattlers[113] mit Degeneration des zum N. supraorbitalis gehörenden Anteiles des G. Gasseri, W. Ebstein[114]), Hautatrophie, ferner von Haarausfall (Alopecia areata seu Area celsi) oder Ergrauen in zirkumskripten Bezirken angegeben (Remak und Flatau[1], F. Krause[82] u. a.).

Besonders zahlreich und detailliert sind die Beobachtungen über sog. trophische Störungen nach Läsion anscheinend afferenter spinaler Bahnen, speziell der Spinalganglien und der Hinterwurzeln. Klinisch steht hier an erster Stelle der von v. Bärensprung[115], H. Head und Campbell[116] erbrachte Nachweis eines kausalen Zusammenhanges zwischen Herpes zoster (ev. bilateral auftretend nach E. Boettcher[117]; den segmentalen Hautzonen, nicht den Verästelungen der peripheren Nerven folgend, Head und Campbell[116]; vgl. auch die Herpeseruptionen bei Tabikern G. Köster[118]) und Entzündung der Spinalganglien. Experimentell beansprucht besonderes Interesse als Spätsymptom der zirkumskripte Haarausfall, welcher in einzelnen Fällen bei Katzen nach Exstirpation des zweiten Zervikalganglions im zugehörigen Hautbezirke eintritt (eventuell unter Mitreaktion des Gebietes des ersten Trigeminusastes nach M. Joseph[120], Köster[118]), u. zw. nach 7—27 Tagen oder länger in Form reiner Atrophie der Haarbälge ohne gleichzeitige Veränderung der Talg- und Schweissdrüsen und ohne gröberen Sensibilitätsdefekt. (M. Joseph[119]; Kritik seitens P. Behrend[122], Bestätigung durch V. Mibelli[121], negative Versuche von J. Gaule[123], G. Bikeles u. A. Josinski[124]; vgl. auch H. Schindelka[125]). Die umfassende Experimental-

untersuchung von G. Köster [118] weist nach 8–80 Tagen nicht bloss Fälle von Alopecia areata auf, sondern auch solche mit Bildung nicht eiternder oberflächlicher Substanzverluste. Analoge klinische Fälle von einseitiger oder streng symmetrischer Area celsi am Hinterkopf wurden mehrfach beschrieben. (Winternitz [126] u. a.)

Auffallend und der Nachprüfung bedürftig erscheinen die interessanten Angaben von J. Gaule [127], dass bei Fröschen unmittelbar im Anschluss an Läsion des 2. Spinalganglions lokale (Ausbleichen und Auftreten von Vertiefungen oder Warzen in der Haut der Dorsalseite, quaddelige Quellung der Beugeseite), wie allgemeine Veränderungen der Haut eintreten (Pigmentverlagerung nach der Bauchseite, Auftreten von Flecken, Warzen, Defekten in der Haut). Bei Kaninchen soll nach J. Gaule [128] Läsion eines oder mehrerer zervikaler Spinalganglien, speziell Stichverletzung ohne Eröffnung des Duralsackes, solange die Hinterwurzeln erhalten sind, in etwa der Hälfte der Fälle ganz akute Blutungen in der Stammesmuskulatur bewirken, in welchen schon innerhalb 48 Stunden Narbenbildung einsetzt, ferner in einzelnen Fällen Blutungen und narbige Veränderungen in der Haut. Diese Frühveränderungen bezieht Gaule auf einen Reizzustand der Spinalganglienzellen (vgl. die Frage der Muskelzerreissungen bei Läsion von Sympathicusganglien).

Auch nach operativer Durchtrennung hinterer Rückenmarkswurzeln wurde zirkumskripter Haarausfall ev. mit Geschwürbildung erhalten (so in einzelnen, 5 unter 27, der Versuche von G. Köster [118]), ferner Verlust der Nägel und Verdickung der Haut (erst nach vier Wochen, I. P. Morat [129]) W. Trendelenburg [130] konstatierte dadurch bei Tauben regionären Verlust der neugebildeten Schwungfedern zur Mauserzeit (vgl. die Beeinträchtigung der Federregeneration bei Tauben nach Durchschneidung des Plexus axillaris, S. Samuel [131]).

Ebenso wie nach Läsion der Ganglienzellstation oberhalb ihres zentralen Nervenfortsatzes wurden trophische Störungen in gewissen Fällen bei experimenteller oder pathologischer Läsion des peripheren Nervenfortsatzes beobachtet, welch letzterer für die Erhaltung der zugehörigen Ganglienzelle eine ganz andere Bedeutung besitzt als der erstere, indem bei Verlust des peripheren Fortsatzes baldiger Beginn der Degeneration und rasche Restitution der Mehrzahl der Zellen erfolgt, bei

Verlust des zentralen Fortsatzes später Beginn, u. zw. erst nach etwa 60 Tagen, jedoch kontinuierliches Fortschreiten der Entartung bis zum 200 Tag (G. Köster[118] spez. S. 72 und 119). Sog. trophische reaktionslose Geschwüre an anæsthetischen Hautpartien der Extremitäten, speziell an der Hinterfläche der Ferse, sind besonders bei kompleter sensibler und motorischer Lähmung nicht selten (S. Samuel[1], R. Arndt[1], D. Hansemann[131a], G. N. Durdufi[1], M. Levy[1], G. Pagano[1]; M. Joseph[120], ebenso G. Köster[118], am Fussrücken bei Peroneuslähmung nach G. Köster[118]; bei Neuritiden, namentlich traumatischen Ursprunges oder nach künstlicher Erzeugung durch Ätherinjektionen A. Pitres u. Vaillard[132], auch H. Chouppe[133], A. Erlenmeyer[134], H. Hirschfeld[135], Ohmann-Dusmenil[136], Bielschowsky[137]). Hier sei auch noch an die früher erwähnten trophischen Störungen nach Neurektomien an gemischten Nerven erinnert, da die Dystrophien der Haut (speziell in Form von Atrophie — glossy skin) und der Horngebilde (Haarausfall nach Mitchell[1], vermehrter Haarwuchs nach Schiefferdecker[138]) wohl auf den *afferenten* Teil der durchtrennten Nervenleitungen zu beziehen ist. Dasselbe gilt wohl von der als Erythromelalgie bezeichneten Trophoneurose, ebenso von den trophischen Störungen, speziell dem akuten Decubitus (Charcot[1]), dem Mal perforant (von Pitres und Vaillard[139] auf gleichzeitige Neuritis bezogen; vgl. auch Michaud[140], Girardeau[141], Fournier[142]) bei der Tabes, bei welcher eine Affektion der Spinalganglien festgestellt ist, die wohl sekundär durch die Affektion der Hinterwurzeln bedingt wird (Arndt[143], Oppenheim und Siemerling[144], Wollenberg[145], Stroebe[146], Babes und Kremnitzer[147], Marinesco[148], Redlich[149] u. zw. in späteren Untersuchungen, G. Köster[118]).

Auch bei Syringomyelie, der neurotischen Hautgangrän (M. Joseph[150]), bzw. der Raynaudschen Krankheit (u. a. J. O. Afflek[151]) erscheint die Beteiligung afferenter Systeme für die trophischen Störungen wesentlich (vgl. u. a. C. Seguin und C. Wood,[1] L. Jacquet;[152] betr. der hysterischen Erythromelalgie und Gangrän u. a. Ch. Féré[153], L. Lévi[154]).

Bezüglich der seit Legallois[155] mehrfach als trophisch gedeuteten Bronchopneumonie nach doppelseitiger Vagotomie sei nur bemerkt, dass für dieselbe die Erklärung aus der Stimmbandlähmung sowie aus dem Sensibilitäts- bzw. Reflexverlust der Luftwege und damit die Auffassung als einfache

Schluck- oder Fremdkörperpneumonie, zunächst wenigstens ausreichend erscheint. Kurz erwähnt seien auch wegen der möglichen Beteiligung afferenter Leitungen die akuten Arthropathien in gewissen Fällen von Hemiplegie (CHARCOT [1]), ebenso das gelegentliche Auftreten sog. trophischer Hautgeschwüre an den Tibiotarsalgelenken nach experimenteller Zerstörung der Zentralrinde (P. LANGLOIS und CH. RICHET [97]).

Bezüglich der eben geschilderten Gruppe von trophischen Störungen erhebt sich wieder die Frage, ob sie bloss auf Reizung oder Ausfall sensibler oder vasomotorischer Leitungen zu beziehen sind oder eine Sonderstellung und damit die Annahme einer *besonderen trophischen Innervation* verlangen.

Dass es sich um Effekte an afferenten, nicht an efferent-vasomotorischen Leitungen handelt, sei folgendermassen begründet. Einerseits lassen sich die geschilderten Phænomene unmöglich zurückführen auf eine blosse Ausschaltung von Vasodilatatoren, welche nach den experimentellen Feststellungen von S. STRICKER [156], I. P. MORAT [157], N. M. WERZILOFF [158], M. BAYLISS [159] in gewissen Hinterwurzeln verlaufen. Eine konsekutive Prävalenz der Konstriktoren, denen gegenüber zudem ein Tonus an den Dilatatoren fraglich ist, genügt nicht zur Erklärung (vgl. zudem das Auftreten analoger trophischer Störungen nach peripheren Neurektomien bzw. nach gleichzeitiger Ausschaltung von Dilatatoren und Konstriktoren u. zw. mit dem Effekte nunmehr stärkerer Durchblutung — H. ACKERMANN [31]). Andererseits entbehren gerade die trophisch bedeutsamen Hinterwurzeln, wie auch die Vorderwurzeln des Zervicalmarkes einer vasomotorischen Funktion (W. H. GASKELL [160], I. N. LANGLEY [161]). So nahe es liegt, die vasodilatatorische Funktion den von M. v. LENHOSSEK [162] beim Huhn aufgefundenen efferenten Hinterwurzelzellen zuzuschreiben (BAYLISS [159] nimmt hingegen eine «antidrome» Vasodilatationsfunktion von bipolaren Spinalganglienneuronen an), so wenig erscheint die Annahme analoger efferenter Elemente für die trophische Aktion, beispielsweise auf Haut- und Horngebilde, gerechtfertigt. Vielmehr ist bei der engen Beziehung von Trophik und Sensibilität die Zugehörigkeit dieser beiden Leistungen an die Spinalganglienneuronen am wahrscheinlichsten. Die trophische Einflussnahme, welche solche herkömmlich als afferent bezeichnete Leitungen auf periphere Organe besitzen dürften, ist allerdings der trophischen Einwirkung efferenter Leitungen

beispielsweise auf die Muskeln, in gewisser Beziehung analog. So spricht z. B. O. KOHNSTAMM[163] geradezu von einer zentrifugalen Innervation des Hautorganes. Die Zurückführung der sog. trophischen Störungen auf zufällige Verletzungen an den ihrer Sensibilität beraubten Bezirken vermag nicht vollkommen zu befriedigen. So bedeutsam äussere mechanische Momente für die Manifestation trophischer Störungen sind (bes. betont von G. KÖSTER[118]), so scheint doch die Entnervung die Vulnerabilität der Haut schon an sich zu steigern.

Für die sichergestellten trophischen Störungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde ist m. E. die Auffassung als Ausfallserscheinungen am plausibelsten, ev. vergleichbar den abklingenden Nachbildern oder Öffnungseffekten nach Wegfall von Dauerreizen. G. KÖSTER[118] nimmt vorwiegend, aber nicht ausschliesslich Reizzustände an, ausgehend von der Narbenbildung, und zwar unter Hinweis auf das weit später erfolgende Eintreten von Degeneration der Spinalganglienzellen und der Hautnervenäste.

Akute trophische Veränderungen infolge von Verletzung afferenter sympathischer Leitungen hat J. GAULE[164] für zahlreiche Skelettmuskeln beim Kaninchen angegeben. Unvollständige Exstirpation oder Einwirkung des konstanten Stromes auf das Ganglion cervicale inferius, beziehungsweise das Ganglion thoracicum primum soll, gefördert durch eine eventuelle künstliche Reizung des 4. oder 5. Spinalganglions, die Widerstandsfähigkeit des M. psoas bzw. der M. triceps und semimembranosus derart herabsetzen, dass die reflektorische Anspannung dieser Muskeln während des operativen Eingriffes zu Zerreissungen und Blutungen in den Muskeln führt; auch andere Veränderungen in der Beschaffenheit gewisser Skelettmuskeln, z. B. Vakuolisierung, Riesenzellbildung, Einlagerung weisser, stark lichtbrechender Massen, welche gesteigerte Festigkeit und Härte der Fasern bedingen, sollen im Anschlusse an die beschriebenen Eingriffe vorkommen. GAULE sieht darin allotrophische Effekte der dem R. communicans anliegenden sympathischen Ganglienzellen, welche afferent auf die Zellen der Spinalganglien einwirken, wofür Beobachtungen von P. EHRLICH[165], C. ARNSTEIN[166] und besonders ST. RAMON Y CAJAL[167] eine anatomische Unterlage abgeben. Diese interessanten Angaben fordern m. E. dringend zu einer Nachuntersuchung auf, bei welcher alle mög-

lichen Fehlerquellen zu berücksichtigen sein werden. Diesbezüglich hat H. E. Hering[168] darauf hingewiesen, dass an gefesselten Kaninchen infolge passiver Überstreckung und plötzlicher Bewegungen des Tieres leicht Muskelzerreissungen eintreten, welche mit einem operativen Eingriffe gar nichts zu tun haben.

Eine Beteiligung afferenter sympathischer Leitungen kann auch vermutet werden für die sog. trophischen Störungen am Auge und an der Unterlippe, welche mitunter nach Durchtrennung des Halssympathicus analog wie nach Durchtrennung des Trigeminus beobachtet wurden. (J. P. Morat und M. Doyon[169], vgl. auch die Effekte von Exstirpation des G. Gasseri nach vorausgeschickter Ausreissung des G. cerv. sup. nach F. Spalitta[170]). Inwieweit bei gewissen Dystrophien auf sympathischer Grundlage neben efferenten Leitungen (vgl. oben) auch afferente beteiligt sind, lässt sich heute noch nicht entscheiden.

Die kritische Analyse der im Vorstehenden nur ganz kurz geschilderten Dystrophien, welche teils von efferenten, teils von afferenten Nervenbahnen abhängen, führt zu dem Ergebnisse, dass wenigstens aus gewissen Fällen mit Wahrscheinlichkeit die Annahme einer besonderen, relativ selbständigen trophischen Innervation abzuleiten ist, deren Wegfall eine selten rasch, meist verhältnismässig spät eintretende Anomalie des Stoffwechsels und damit eine Verminderung der Widerstandsfähigkeit gegen Traumen und Infektionen, eine Beeinträchtigung des Regenerationsvermögens u. dgl. nach sich zieht. Diese Dystrophien sind wahrscheinlich als reaktive oder dauernde Ausfallseffekte, nicht als Reizwirkungen anzusehen. Der weitere Schluss auf gesonderte, ausschliesslich trophisch bedeutsame Neuronen erscheint nicht notwendig und nicht hinlänglich gerechtfertigt, obzwar die prinzipielle Möglichkeit ihrer Existenz nicht einfach bestritten werden kann. Ist doch die Eigenschaft der Motilität und einer inneren Sekretion wohl jeder Körperzelle, wenigstens in gewissen Stadien, zuzuerkennen und stehen doch diese Leistungen an Muskel- und Drüsenzellen deutlich unter dem Einfluss des Nervensystems! Ja, in gewisser weitester Bedeutung kann überhaupt jedes Innervationsverhältnis als ein trophisches bezeichnet werden, sei es im Sinne von Alteration d. h. von Erregung oder von Hemmung, sei es im Sinne von tonischer Zustandserhaltung.

Zunächst aber erscheint es geboten, die trophische Dauerleistung und die vorwiegend temporäre efferente, *sei es motorische oder sekretorische Leistung, ebenso die vorwiegend temporäre afferente, sensitiv-reflektorische* Leistung nicht völlig voneinander zu trennen. Es wäre demnach an einem und demselben Leitungsgliede eine trophische Teilfunktion neben der motorischsensiblen Sondertätigkeit zu unterscheiden. Die einzelnen hintereinandergeschalteten Glieder einer nervösen Leitungsbahn einschliesslich der nichtnervösen Erfolgsorgane oder Aufnahmeapparate (im weiteren Sinne) stehen nach dieser Auffassug nicht bloss in der einsinnigen Beziehung bezüglich der Erregungsleitung, sondern zugleich auch in der *doppelsinnigen* Wechselbeziehung bezüglich trophischer Dauererhaltung. Die normale Funktion jedes Gliedes stellt, obzwar für die einzelnen Glieder in verschiedenem Ausmasse, eine Bedingung dar für die Normalerhaltung sowohl der Folgezellen als auch der Vorzellen, letzteres allerdings anscheinend in geringerem Grade[171]. Ich stimme darin dem bereits von S. Mayer[1] (S. 209.) aufgestellten Satze bei, dass die zentrale Nervensubstanz, die periphere Faser und ihre peripheren Endorgane nicht nur eine funktionelle oder Erregungseinheit darstellen, sondern auch eine nutritive oder Ernährungseinheit.

Zudem wird jene trophische Abhängigkeit kompliziert bzw. vermindert durch die mehrseitige Beziehung und das teilweise Übereinandergreifen der Neuronen, speziell durch die Mehrzahl von Folgezellen bei afferenten Bahnen (vgl. die Gegenüberstellung eines eine einzige Erregungseinheit bildenden peripheren Nerven und peripheren Organs und der zentralen Nervensubstanz als Mitglied verschiedener funktioneller und nutritiver Einheiten bei S. Mayer[1] S. 211.). Infolge dieser teils praeexistenten, teils regenerativ ausgestaltbaren und zur «Ausheilung» von Läsionen führenden Einrichtungen[172] ist das Eintreten trophischer Ausfallserscheinungen kein durchaus regelmässiges, von individuellen Faktoren und von Zufälligkeiten mannigfach abhängig. Gerade dieser Umstand erklärt so manche Widersprüche in der Literatur, macht aber zugleich dieses Forschungsgebiet schwer angreifbar und manches Resultat wenig befriedigend.

Die hier vertretene Annahme einer physiologischen Duplizität, einer tropho-motorischen oder tropho-sekretorischen und

einer tropho-sensiblen oder tropho-reflektorischen Aufgabe von Nervenleitungen steht keineswegs im Widerspruch mit dem von Joh. Müller begründeten Gesetze von der spezifischen Energie. Dasselbe vindiziert ja dem differenzierten Protoplasma, den verschiedenen Gewebsarten eine spezifische Reaktionsweise, gewissermasen eine eigene Sprache, die sehr wohl eine Mehrzahl von Teilreaktionen, Sonderfunktionen oder Komponenten umfassen kann, nicht aber sozusagen mit Einsilbigkeit identisch ist. Auch ist es sehr wohl möglich, dass die trophische Teilfunktion eine gewisse Selbständigkeit gegenüber der motorischen oder sensiblen Komponente besitzt, z. B. besonders in pathologischen Fällen sich in geringerem oder höherem Masse, früher oder später beeinträchtigt erweist. Für das Vorkommen einer solchen Diskrepanz spricht ja eine ganze Anzahl von Beobachtungen, aus welchen gewöhnlich der unberechtigte Schluss auf das Bestehen gesonderter trophischer Nerven gezogen wird.

Mit dieser Stellungnahme befinde ich mich in prinzipieller Übereinstimmung mit S. Mayer, welcher schon 1879 neben der Erregungsfunktion eine nutritive Wechselbeziehung der Nerven und der peripheren Organe unterschied, ferner mit C. S. Sherrington[1] (p. 876, 877), Kohnstamm[163] und G. Köster[118] (ähnlich ferner E. Long und M. Egger[83] betr. Trophik des G. Gasseri). Auch J. Gaule[88] vertritt eine trophische Nebenfunktion sensibler Nerven unter dem Bilde eines zentripetalen, auf dem Wege des Reflexbogens stattfindenden Abfuhrstromes, für welchen die Spinalganglienzellen gewissermassen Reservoire darstellen. Als Vertreter der Annahme besonderer trophischer Nerven seien genannt S. Samuel[1], M. Joseph, Kirchhoff[173], Meissner, Büttner (trophische Fasern im medialen Anteil des R. ophtalmicus N. trigemini), Ruhemann[110], E. Berger und R. Loewy[174] (trophische Kornealnerven via Plexus cavernosus, nur zum kleineren Teile via G. Gasseri laufend), G. T. Kemp[8] (Trennung von motorischen und trophischen Fasern in Muskelnerven), Morat und Bonne[129], welche auf zentrifugale Elemente in den Hinterwurzeln schliessen. Als Gegner einer solchen Theorie haben sich speziell erklärt: Tobias,[175] C. O. Weber,[176] G. Bikeles und A. Josinski[122] (denen zufolge zufällige Läsionen in einem Gebiete mit gestörter Innervation schwerer einen Ausgleich finden), F. Seydel[98] (vasomotorische Erklärung der Keratitis neuroparalytica) u. a.

Der bisher geschilderten, noch immer problematischen trophischen Dauerwirkung des Nervensystems auf den Stoffwechsel, auf das Wachstum und die Erhaltung bestimmter Organe recht nahe steht die tatsächlich recht wohlfundierte *tonische Innervation.* Mit diesem in neuem Sinne verwendeten Ausdrucke möchte ich den Dauereinfluss bestimmter Nervenleitungen auf den Zustand gewisser Organe bezeichnen, insofern er sich entweder in automatischen Leistungen oder in Reaktionen auf äussere Reize äussert. So bedingt eine dauernde nichtrythmische Innervation der Nervi coccygei, bzw. ihrer spinalen Ursprungszellen die reguläre rythmische Pulsation der Lymphherzen bei Amphibien (A. v. Tschermak [177]); so beantwortet die glatte Muskulatur des Froschmagens äussere Reize in anderer Art und Weise, solange der Plexus submucosus Meissners intakt funktioniert, als nach mechanischer oder toxischer Ausschaltung desselben (G. Kautzsch [178]). Das embryonale Blutherz der Fische hinwiederum lässt in dem anscheinend noch nervenfreien Anfangsstadium seiner Tätigkeit zwar bereits alle wesentlichen Eigentümlichkeiten der Erregbarkeit erkennen. Andererseits unterscheidet es sich jedoch durch die relativ geringe Reizempfänglichkeit, durch die besonders lange Dauer der Refraktärphase, durch die relativ erhebliche Giftresistenz, durch Ausbleiben von «definitivem» Stillstand, bei Muskarinvergiftung, endlich durch den leichten Wechsel von Muskarin- und Atropinwirkung sehr wohl von dem ausgebildeten nervenhaltigen Herzen. Allerdings lässt sich heute noch nicht entscheiden, ob diese graduellen Differenzen auf den Mangel, bzw. Besitz eines tonisch wirksamen Binnennervensystems im Herzen oder ausschliesslich auf die Verschiedenheit des Alters und der Differenzierungsstufe der Herzmuskulatur zu beziehen sind. Jedenfalls aber legen diese Ergebnisse A. v. Tschermaks [179], sowie die Beobachtungen von A. J. Carlson [180] am Herzen des Molukkenkrebses Limulus, welches unter gewöhnlichen Bedingungen nur durch Nervenwirkung rythmische Pulsation und Erregungsleitung zu zeigen scheint, die Idee einer tonischen Bedeutung gewisser Herznerven nahe. Nach dieser von A. v. Tschermak [177] (spez. S. 221) [181], [179] (spez. S. 93) geäusserten Anschauung würde die normale Leistung des ausgebildeten Herzens die Äusserung eines Grundvermögens des Herzmuskels selbst, jedoch in einem besonderen, nervös bedingten Zustande darstellen.

Durch diese Auffassung, welche allerdings noch der weiteren Prüfung bedarf, würde eine Versöhnung der Theorie von der neurogenen und der Lehre von der myogenen Natur der Herztätigkeit ermöglicht.

Als ein weiteres Beispiel, allerdings von etwas anderer Art, sei die sog. trophische, besser tonische Wirkung angeführt, welche nach HEIDENHAIN[15] die künstliche Reizung, nach J. P. PAWLOW[182] die durch bestimmte Nahrungsstoffe, speziell Stärke, bewirkte adäquate Reizung gewisser Drüsennerven entfaltet. Die Drüsenzellen werden dadurch in einen besonderen Zustand versetzt, in welchem sie auf weitere, direkt sekretorisch wirksame Reize, beispielsweise Spaltungsprodukte von Eiweiss, mit einer quantitativ und qualitativ geänderten Absonderung reagieren, beispielsweise eine etwas geringere, auf längere Zeit verteilte, fermentreichere Magensaftmenge produzieren.

Am bekanntesten ist der tonische Einfluss der N. vagi der höheren Säuger auf die Herztätigkeit, welchen wir auch dahin auffassen werden, dass dadurch das Herz in eine besondere Zustandslage, in einen besonderen Reaktionsstatus versetzt und in diesem erhalten werde. Dabei zeigt sich nach den Untersuchungen A. v. TSCHERMAKS[183], dass zwischen beiden Vagi ein Vikariieren besteht, sodass die Ausschaltung des einen Nerven keine wesentliche Veränderung der Herztätigkeit hervorbringt, indem der intrakardiale Hemmungsapparat für die Einwirkung des allein übriggebliebenen Vagus empfänglicher wird. Bis dahin haben eben beide Vagi eine hemmende Wechselwirkung auf einander entfaltet. Dieser Dauereinfluss scheint nach Beobachtungen A. v. TSCHERMAKS auch bioelektrisch zum Ausdruck zu kommen, indem nach Durchtrennung des linken Vagus der vom früher schon durchschnittenen rechten zentralen Stumpfe abgeleitete galvanische Längsquerschnittstrom deutlich ansteigt. Ein ebensolches nachdauerndes Anwachsen erfolgt nach Abtrennung des tonisch innervierten Vagus von seinem medullaren Zentrum.

Der tonische Bedingungseinfluss des Nervensystems auf automatische oder reaktive Leistungen kann ein absoluter — eine conditio, sine qua non — oder ein relativer, bloss graduell fördernder oder hemmender sein. Das Studium des spontanen, wie des reaktiven Verhaltens des peripheren Organs (eventuell auch untergeordneter Nervenleitungen) vor und

nach Ausschaltung der übergeordneten Nervenleitungen gibt darüber Aufschluss.

Die tonische oder Bedingungsinnervation steht durch ihre verhältnismässige Dauer der mehr temporären alterativen d. h. erregenden oder hemmenden Innervation gegenüber. Beide Funktionen können sich sehr wohl an einer und derselben Nervenleitung eventuell noch neben dem eigentlich trophischen Dauereinflusse abspielen (A. v. Tschermak [177, 181]).

Unsere Einsicht in die Natur der tonischen Innervation wird wesentlich gefördert, wenn wir nach A. v. Tschermak diese Einflussnahme vergleichen mit dem dauernden Einflusse, welchen länger wirkende äussere Reize z. B. Licht, Druck, Elektrizität auf lebendige Substanzen, z. B. Muskeln, Nerven erkennen lassen. Wie E. Hering [184] in grundlegender Weise dargetan hat, tritt bei genügender Intensität und unter geeigneten Umständen zwar zunächst eine Alteration, eine Schliessungswirkung ein. Dieselbe kann jedoch relativ rasch verschwinden und scheinbarer Ruhe oder Wirkungslosigkeit Platz machen. Die lebendige Substanz hat sich an den Reiz adaptiert. Derselbe ist zwar scheinbar wirkungslos, jedoch nicht bedeutungslos geworden. Er hat einen neuen Zustand herbeigeführt und erhält denselben nunmehr. In diesem z. B. als Phototonus, Baryno- oder Elektrotonus bezeichneten Zustand erweisen sich die Leistungen der betreffenden lebendigen Substanz, ihre Reaktionsart auf eingeschobene «Prüfreize» in charakteristischer Weise verändert. Fällt endlich der durch Adapzation überwundene, zu einer Zustandsbedingung gewordene Dauerreiz weg, so erfolgt unter geeigneten Umständen eine neuerliche Alteration oder Öffnungsreaktion, ein im Wesentlichen gegensinniges Nachbild. In ganz analoger Weise können wir uns die Dauerwirkung von Nervenleitungen, die tonische oder zustandsbedingende Innervation denken. Die tonisierende Nervenzelle verhält sich zu den von ihr abhängigen Zellen wie die Quelle eines äusseren Dauerreizes zu einer betroffenen lebendigen Substanz. Doch würde es zu weit führen, diesen fruchtbaren Vergleich weiter zu spinnen!

Wir gelangen auf Grund der gegebenen Darlegungen zu folgenden Schlußsätzen:

1. *Eine trophische Alleinfunktion von Neuronen d. h. die Existenz rein trophischer Nerven ist zwar unerwiesen,*

doch ist das Bestehen einer trophischen Teilfunktion neben der motorisch-sekretorischen oder sensibelreflektorischen Tätigkeit wenigstens für gewisse Nervenleitungen sehr wahrscheinlich.

2. Neben der alterativen, sei es erregenden oder hemmenden Innervation ist eine tonische oder Zustandsinnervation anzunehmen, welche besonders für rhythmisch tätige Muskeln sowie für Drüsen eine massgebende Bedeutung besitzt.

LITERATURVERZEICHNIS.

[1] Allgemeines über trophische Innervation und trophische Störungen: R. Arndt, Über trophische Nerven, Du Bois Arch. 1891 S. 54; Über einige Ernährungsstörungen nach Nervenverletzungen, D. Med. Wochenschr. 1888 S. 754 u. Verh. d. Med. Ver. Greifswald 1888—1889. — D. Baldi, Dell'azione trofica che il sistema nervoso exercita sugli altri tessuti. Lo sperim. Avrile 1889 u. Arch. Ital. de Biol. Vol. XII. p. 367. 1889. — P. Bert, Recherches experimentales pour servir à l'histoire de la vitalite propre des tissus animaux. Paris 1866. — Charcot, Klinische Vorträge über Krankheiten des Nervensystems. Übers. von B. Fetzer Bd. 1. Vorl. 1, 2. 3, 4. Stuttgart 1874. — G. N. Durdufi, Experim. Untersuchungen zur Lehre von den troph. Nerven. Zentralbl. f. allg. Path. und path. Anat. Bd. 5. S. 509. 1894. — J. Fraenkel, The relation of nervous system to visceral and trophic phenomena Med. Rec. New-York. Vol. 67 p. 481. 1905. — J. Gaule, Neues von den trophischen Kräften des Organismus. Pflügers Arch. Bd. 87. S. 551, 1901; Was ist unser Nervensystem und was geht darin vor? Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. S. O. Bd. 2. S. 31, 1891; Die trophischen Eigenschaften der Nerven. Berl. Klin. Wochenschr. 1893. Nr. 44 u. 45; Die trophischen Funktionen des Nervensystems. D. Med. Wochenschr. 1894. Nr. 24 u. 25; Les propriétés trophiques du système nerveux. Arch. Ital. de Biol. Vol. 22. p. 55. 1894. — M. Levy, Über trophische Nerven. Eine histor. krit. Übersicht I. D. Leipzig 1888. — S. Mayer, Spezielle Nervenphysiologie. Die trophischen Nerven. S. 201—216. L. Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. II., 1. Teil, Leipzig, 1879. — T. W. Mills, The influence of the nervous system on cell life (metabolism). Montreal Med. J. 1888—1889. p. 651. — Weir Mitchell, Injuries of nerves and their consequences. Philadelphia 1872 (Franz. Übers. von Dastre. Paris, 1874). — J. B. A. Mougeot, Recherches sur quelques troubles de nutrition consécutifs aux affections des nerfs. Paris, 1867. — G. Pagano, Une preuve de l'existence de nerfs trophiques. Rev. Pat. nerv. ment. 1904 und Arch. Ital. Biol. T. 43. p. 65. 1905. — E. Remak und E. Flatau, Neuritis und Polyneuritis. H. Nothnagels Handb. Wien, 1899. — Ch. Robin, Sur les nerfs dits nutritifs ou trophiques. Journ. de l'anat. et de la physiol. Vol. 4. 1867 p. 276. — S. Samuel, Die trophisen Nerven. Ein Beitrag zur Physiologie und Pathologie. Leipzig, 1860. — G. Seguin & C. Wood,

On the relation between trophic lesions and diseases of the nervous system. Med. News. 1888. Vol. 53. p. 452. Transact. of the assoc. of Americ. phys. Vol. III. 1888. J. of Nerv vand Ment. Disease 1888 p. 533. — C. S. SHERRINGTON, The spinal cord. Trophic functions. p. 875—878, 1020—1021. E. A. SCHÄFER's Text-Book of physiology. Vol. II. Edinburgh & London 1900. — [2] Zit. nach S. MAYER (l.) S. 206. — [3] Gazz. Lombard. 1865 Nr. 33 und 1867 Nr. 18. (Ref. SCHMIDTS Jahrb. Bd. 130 und 136.) — [4] D. Arch. f. klin. Med. Bd. 4. S. 535. Bd. 5. S. 42. 1868. — [5] Arch. de physiol. norm. et pathol. Vol. II. p. 558, 1869. — [6] S. STRICKERS Med. Jahrb. Wien 1873, S. 125. — [7] Über progressive Muskelatrophie, über wahre und falsche Muskelhypertrophie. Berlin, 1873. — [7] *a)* Arch. f. Psychiatr. Bd. 8. S. 521. 1878. — [7] *b)* Archive du système nerveux. Átrophies musculaires et maladies amyotrophiques. Paris, 1889. — [7] *c)* Über das Verhalten der Muskelfasern nach Nervendurchschneidung. I. D. Bonn, 1890. — [7] *d)* Arch. de méd. exp. Vol. 3, 1891. — [7] *e)* Virch. Arch. Bd. 113. S. 315, 1888. — [8] On the separation of motor and trophic nerves of muscle. Therap. Gaz. Detroit. 1889, p. 86. — [9] VI. Internat. Physiol. Kongress. Brüssel, 1905. Ref. Arch. internat. Physiol. Vol. II. p. 41. — [10] Proc. Roy. Soc. London 1896. Vol. 60. — [11] Sitz. Ber. d. Wiener Akad. d. Wiss. Abt. 3. Bd. 101. S. 481. 1893. — [12] Journ. of physiol. Vol. 15. 1895. — [13] Journ. de l'anat. et de la physiol. Vol. I. p. 507. 1864. — [14] Arch. f. Anat. und Physiol. 1867. S. 25. — [15] Studien a. d. physiol. Inst. Breslau. Bd. 4. S. 73. 1868 und Physiologie der Absonderungsvorgänge. HERMANN's Handbuch d. Physiol. S. 80—87. Bd. V. 1. 1883. Vgl. J. N. LANGLEY The Salivary Glandes. SCHÄFERS Text-Book of physiol. Vol. I. p. 519—523. 1898. — [16] Zit. nach S. MAYER (l.) S. 203. — [17] Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1867. S. 497. — [18] Compt. rend. 1854. p. 1050. — [19] Influence des lésions des nerfs. Arch. de physiol. 1872 und Leçons sur l'appareil vasomoteur. T. II. p. 352. Paris, 1875. — [20] Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1878. S. 790. — [21] C. R. soc. biol. 1905. 445. — [22] Brain. Vol. 28. 1905. — [23] Mag. d. ges. Tierheilkunde 1845, 1854, 1856. — [24] Rec. de méd. vét. 1897. — [25] Journ. vét. Lyon 1897. — [26] Bull. de la soc. centr. de méd. vét. 1900. — [27] Bull. de la soc. centr. de méd. vét. 1900. — [28] Tijdschr. voor Veeartsenijkunde 1903. — [29] Monatschr. f. prakt. Tierheilkunde Bd. 17. 1906. — [30] Folgezustände der Neurektomieen bei Pferden. I. D. Giessen 1907. — [31] Schweizer Arch. für Tierheilkunde. Bd. 51, 1909. — [32] Die trophischen Beziehungen der Nervi vagi zum Herzmuskel. Berlin, 1879. — [32] *a)* Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 3. S. 316. 1881. Vgl. auch BIDDER, Arch. f. Anat. und Physiol. 1868. S. 41.; ZANDER, Zentrbl. f. d. med. Wiss. 1879. S. 113. u. PFLÜGERS Arch. 1879. S. 324; F. v. KLUG, Zeitschr. f. Heilkunde Bd. I. S. 290. 1880. und Zentrbl. f. med. Wiss. 1881. S. 946; v. ANREP, Verh. d. physik. med. Ges. zu Würzburg. N. F. 14. Bd. S. 34. 1880. — [33] Arch. Ital. de clin. med. Vol. 27. 1888. und Arch. Ital. de Biol. Vol. 10. 1888. p. 242. — [34] BOTKINS (Russ.) Klin. Wochenschr. Sept. 1889. Nr. 28. Ref. Jahresber. f. Anat. und Physiol. 1889. S. 58. — [35] Rif. med. Vol. 6. p. 91. Neapel 1890. — [36] Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 20. S. 1. 1899. — [36] *a)* VI. Int. Physiol. Kongress Brüssel 1905. Ref. Arch. Internat. de Physiol. Vol. 2.

p. 150. 1905. — [37] Bull. Soc. impér. des natur. de Moscou 1896 p. 515. und Zur Frage der Veränderungen im Nervensystem und in inneren Organen nach Resection des N. vagus und des N. splanchnicus. S. 55. Berlin, 1897. — [37] *a*) Über Innervation und Disposition. Fragment a. d. Gebiete der exp. Pathologie von S. Stricker. Heft 1. 1894. — [37] *b)* Gaz. méd. de Paris 1890. Nr. 3. — [38] Science N. S. Vol. 21. p. 889. 1905. — [39] Zentralbl. f. Physiol. Bd. 21. S. 787. 1907. — [40] D. Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 36. S. 283. 1894. — [41] Arch. f. Physiol. 1902. S. 135. — [42] Des nerfs vasomoteurs. Paris, 1873. — [43] Leçons sur la physiologie de la digestion. T. II. p. 539. Florence et Turin 1867. — [44] Compt. rend. soc. biol. 1872. p. 194. — [45] Leçons sur l'appareil vasomoteur. T. II. p. 397. — [46] Zentralbl. f. Chirurgie 1874. Nr. 7. — [47] Journ. of anat. and physiol. Vol. 10. p. 511. 1876. — [48] Untersuchungen zur Physiologie des Nervensystems mit Berücksichtigung der Pathologie. Frankfurt, 1855. S. 166. — [49] S. (1.) S. 205. — [50] Zit. bei Ollier (51). — [51] Journ. de la physiol. Vol. 6. p. 107. 1863. — [52] Vorlesungen über allg. Pathologie. Bd. 1. S. 599. Berlin, 1877. — [53] Arch. Ital. de B Vol. 12. p. 43. und Arch. p. l. scienze med. Vol. 13. p. 129. 1889. — [54] Ed. Klebs, Handbuch der pathol. Anatomie. Berlin, 1870. S. 547. — [55] Arch. f. Physiol. 1898. S. 399. — [56] Zit. nach S. Mayer (1.) S. 208. — [57] Compt. Rend. soc. biol. 1899. p. 87. — [58] Ges. Abhandlungen 2 Bde. Leipzig, 1893 und Die Entwicklungsmechanik, ein neuer Zweig der biologischen Wissenschaft. Vortr. und Aufsätze über Entwicklungsmechanik der Organismen. Heft 1. Leipzig, 1905. (Besprechung von A. v. Tschermak, Naturw. Rundschau, 1905.) — [59] Arch. f. Entw. Mech. Bd. 18. 1904. S. 584. — [60] C. R. soc. biol. 1906 p. 73. — [61] Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1871. S. 721. und Arch. f. Anat. und Physiol. 1872. S. 206. — [62] Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1873. S. 708. — [63] Le nerf vague comme nerf sécréteur de l'estomac. Arch. d. sc. biol. Vol. 4. p. 429. 1896. und I. D. Petersburg, 1896. — [64] Boston Med. and Surg. Journal. 9. Jan. 1896. Nr. 1. und Americ. J. of physiol. 1900. Vol. 3. p. 24. — [65] Pflüger's Arch. Bd. 71. S. 399. 1898 und Bd. 74. S. 281. 1899. — [66] Americ J. of physiol. Vol. 23. P. XXIV. 1909. — [67] Arch. des sciences biol. 1905. Vol. XI. Suppl. p. 251. — [68] Philos. Trans. Vol. 183. p. 199. 1893. — [69] J. of physiol. 1895. Vol. 18. p. 40. — [70] Journ. de physiol. expérim. Paris, 1824. — [71] De vi nervorum in inflammationem. I. D. Utrecht 1857. — [72] Virchows Arch. Bd. 65. S. 69. und Bd. 72. S. 278. 1878. Vgl. auch Scheller, Über die Struktur der Hornhaut des Frosches und deren Veränderungen nach Durchschneidung des Quintus. Erlangen 1861. — [73] Sitzungsber. d. Wiener Akad. Abt. III. Bd. 74. S. 63. 1876. — [74] Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1873. S. 502. und Unters. a. d. pathol. Inst. Zürich Bd. II. H. 1. Leipzig, 1874. — [75] Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1876. S. 99. — [76] Ges. Abh. — [77] Ztschr. f. Biol. Bd. 34. S. 146. 1897. — [78] V. Graefes Arch. f. Ophth. Bd. 49. S. 455. 1900. — [79] D. Med. Wochenschr. 1889. S. 822. — [80] Brit. Med. J. 1889. p. 925. u. Lancet 1889. p. 854. — [81] C. R. soc. biol. 1891. p. 173. — [82] Die Neuralgie des Trigeminus. Leipzig, 1896. — [83] Arch. de physiol. Ser. 5. Vol. IX. p. 905, 1897. — [84] Die Neurologie des Auges. Bd. II. Wiesbaden, 1901. — [85] Brain, 1907. p. 219. — [85] *a)* D. Zeitschr. für

Nervenheilkunde Bd. 6. S. 438. 1895. — [86] C. R. soc. biol. 1889. p. 126. — [87] Trans. ophth. Soc. Vol. 8. p. 254. 1889. — [88] Zentrbl. für Physiologie 1891. S. 409 und 450, sowie 1892. S. 361; Korr. Bl. für Schweizer Äerzte Bd. 22. S. 350. 1892. — [89] Zentrbl. f. Physiol. 1892. S. 328. — [90] Beitr. z. Anat. u. Physiol. Bd. 12. S. 172 und Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1873. S. 548. — [91] Contribution à l'étude de la kératite neuroparalytique. I. D. Genève 1876. — [92] Leçons s. la physiol. et la pathol. du système nerveux. T. II und 51, p. 64. u. Gaz. méd. de Paris 1874. p. 207. — [93] Zeitschr. f. rat. Med. Bd. 24. (3.) S. 96. 1867. — [94] Zeitschr. f. rat. Med. Bd. 15. (3.) S. 254. 1892. — [95] Zeitschr. f. rat. Med. Bd. 29. (3.) S. 217. 1867. Vgl. Hauser, Sur l'influence du système nerveux sur la nutrition. Paris, 1858. — [96] Über die Bewegung der Iris. Braunschweig, 1855.; S. 102. — [97] Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1871. S. 161. — [98] Lehrbuch der Physiolygie. Bd. 1. 389, 1858—59. — [99] C. R. soc. biol. 1890. p. 315. — [100] V. Graefes Arch. f. Ophth. Bd. 48. S. 142. 1899. — [101] Lehrbuch der Augenheilkunde. 3 Aufl. 1893. S. 190—192. — [102] Zit. nach S. Mayer (1.) S. 201. — [103] Arch. f. mikr. Anat. Bd. 54. S. 224. 1899. — [104] Montreal Med. J. 1891. März. — [105] Unters. a. d. anat. Inst. Rostock 1874. — [106] Berl. kl. Wochenschr. 1888. S. 383; D. Med. Ztg. 1888. Nr. 33. S. 407; Neurol. Zentralbl. 1888. S. 401. — [107] Ein Beitrag zur Kenntnis der Hemiatrophia faciei. I. D. Berlin, 1895. — [108] Rev. de Méd. Vol. 8. 1888. p. 800. — [109] C. R. soc. biol. 1895. p. 155. — [110] Zentralbl. f. klin. Med. 1889. S. 1. — [111] Arch. des sc. phys. et nat. Vol. 26. p. 83. 1891. und Rev. Méd. de la Suisse rom. Vol. 11. p. 410. 1891. — [112] Rev. Méd. de la Suisse rom. Vol. 11. p. 344. 1891. — [113] Klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde 1874. S. 352. Vgl. auch G. Köster (118.) S. 39. — [114] Virch. Arch. Ser. 13. Bd. 9. S. 505. 1899. — [115] Zit. nach Sherrington (1.) p. 876. — [116] Brain 1900. — [117] Über den Herpes zoster mit bes. Rücksicht auf sein bilaterales Auftreten. I. D. Berlin, 1887. — [118] Zur Physiologie der Spinalganglien und der trophischen Nerven sowie zur Pathogenese der Tabes dorsalis. Leipzig, 1904. — [119] Neurol. Zentralbl. 1903. Nr. 23 sowie 1904. Nr. 3. — [120] Arch. f. Physiol. 1887. S. 296. und Virch. Arch. Bd. 107. 1887. S. 119, sowie Bd. 116. S. 333. 1889. — [121] Virch. Arch. Bd. 116. S. 173. und 543. 1889. — [122] Monatsschr, f. prakt. Dermatol. 1888. S. 32. und Boll. di Soc. di cult. delle scienze med. di Siena 1889. p. 314. — [123] Zentralbl. f. Physiol. 1892. S. 689. — [124] Zentralbl. f. Physiol. 1898. S. 345. S. auch Bikeles, Neurol. Zentrbl. 1904. Nr. 3. — [125] Öst. Zeitschr. f. Veterinärmedizin. Bd. I. (4.) S. 247. 1887. — [126] Wiener Klin. Wochenschr. 1890. S. 898. — [127] Zentrbl. f. Physiol. 1892. S. 689. — [128] Zentrbl. f. Physiol. 1892. S. 313. und 785. — [129] C. R. Vol. 124. p. 1173. 1897. S. auch J. P. Morat und C. Bonne, C. R. Vol. 125. p. 126. 1897. — [130] Neurol. Zentralbl. 1907. S. 386. — [131] Virch. Arch. Bd. 113. S. 272. 1888. — [131] a) Berl. Klin. Wochenschr. 1894. Nr. 8. — [132] C. R. soc. biol. 1887. pp. 299. und 365. — [133] C. R. soc. biol. 1889. p. 97. — [134] Zentrbl. f. Nervenheilkunde. Bd. 12. S. 225. 1889. — [135] Fortschr. d. Med. Bd. 17. S. 441. 1899. — [136] Monatsschr. f. prakt. Dermat. Bd. 11. S. 392. 1890. — [137] Neurol. Zentrbl. 1890. S. 741. — [138] Zit. nach S. Mayer (1.) S. 208. — [139] Arch. de physiol. 1885. p. 208. — [140] Lyon

Médical 1876. — [141] Presse méd. 1894. — [142] Presse méd. 1895. — [143] Virchows Arch. Bd. 61. S. 508. 1874. — [144] Arch. f. Psychiatr. Bd. 18. S. 98. 1887. — [145] Arch. f. Psychiatr. Bd. 24. S. 313. 1892. — [146] Zentrbl. für allg. Pathol. und path. Anat. Bd. 5. 1894. — [147] Arch. des sciences méd. 1896. — [148] Rev. neurol. T. 8. p. 1125. 1900. — [149] Jahrb. f. Psychiatr. Bd. 11. 1891. und Die Pathologie der tabischen Hinterstrangserkrankungen Wien, 1897. — [150] Arch. f. Dermatol. Bd. 31. S. 323. 1895. — [151] British Med. J. 1888. p. 1269. — [152] C. R. soc. biol. 1890. p. 25. — [153] C. R. soc. biol. 1894. p. 427. — [154] C. R. soc. biol. 1894. p. 647. — [155] Expériences sur le principe de la vie. Paris, 1812. Vgl. O. Freys Preisschrift. Leipzig, 1877. und A. Bentivegna, Arch. Ital. de Biol. Vol. 24. p. 243. 1895. — [156] Sitzungsberichte d. Wiener Akad. Abt. 3. Bd. 74. 1876. und Med. Jahrb. Wien, 1877. S. 279. und 1878. S. 409. Vgl. Bonuzzi. Med. Jahrb. 1885. S. 473. Gärtner, Wien. Klin. Wochenschr. 1889.: Wiederholung mit inkonstanten Resultaten durch Cossy, Arch. de physiol. norm. et pathol. 1878. p. 832, mit negativem Ergebnis durch Vulpian, Arch. de physiol. norm. et path. 1878. p. 336. u. Kuhlwetter, Eckhard's Beitr. Bd. 11. S. 75. 1885. — [157] Arch. de physiol. norm. et pathol. 1892. p. 689. S. auch J. P. Morat und C. Bonne, C. R. Vol. 125. p. 126. 1897. — [158] Zentralbl. für Physiol. 1896. S. 194. — [159] J. of physiol. Vol. 28. p. 285. 1902. Vgl. auch. betr. Visceromotoren E. Steinach und Wiener, Lotos N. F. Bd. 14. 1893. Pflügers Arch. Bd. 60. S. 593. 1895. u. Bd. 71. S. 533. 1898. sowie Horton Smith, Journ. of physiol. Vol. 21. p. 101. 1897. — [160] Journ. of physiol. Vol. 1. 1878. p. 108. — [161] Zusammenfassende Darstellungen: The sympathetic and other related systems, of nerves. Schäfers Textbook. Vol. II. p. 616—696. 1900. und Das sympathische und verwandte nervöse System der Wirbeltiere (autonomes nervöses System). Ergebn. der Physiol. Jg. 2. Bd. 2. S. 818--872. 1903. — [162] Anat. Anz. Jg. 5. S. 360. 1890. und Der feinere Bau des Nervensystems. Berlin, 1895 spez. S. 277—279. — [163] D. Zeitschr. f. Nervenheilkunde. Bd. 21. 1902. — [164] Zentrbl. für Physiol. 1893. S. 197. u. S. 646. — [165] D. Med. Wochenschr. 1886. Nr. 4. — [166] Anat. Anz. Jg. 2. 1887. p. 125. — [167] Pequeñas comunicaciones anatòmicas. sobre la existencia de terminaciones nerviosas pericelulares en los ganglios nerviosos raquidianos. Barcelona, 1890. Zit. nach M. v. Lenhossék (162) spez. S. 279—280. — [168] Zentralbl. f. Physiol. 1893. S. 517. und S. 853. — [169] C. R. Vol. 125. p. 124. 1897. — [170] Arch. Ital. de Biol. Vol. 22. p. 59. 1894. Vgl. oben. — [171] Vgl. die Studien Marinesco's (Neurol. Zentrbl. 1892) und besonders W. B. Warrington's (J. of physiol. Vol. 20. 1897), über die trophische Beziehung der einzelnen Glieder einer Leitungsbahn, speziell der spinalen Reflexbögen. — [172] Vgl. A. v. Tschermaks Darstellung der Restitutions- und Kompensationserscheinungen in Physiol. des Gehirns. Handbuch der Physiol. herausg. von W. A. Nagel. Bd. IV. 1904 spez. S. 87—93. — [173] Arch. f. Psychiatr. Bd. 29. S. 888. 1897. — [174] C. R. soc. biol. Vol. 54. p. 688. 1902. — [175] Virch. Arch. Bd. 24. S. 579. 1862. — [176] Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1864. S. 145. — [177] Zentralbl. f. Physiol. Bd. 20. S. 553. 1906. und Pflügers Arch. Bd. 119. S. 165. 1907. — [178] Pflügers Arch. Bd. 117. S. 133. 1906. — [179] Sitzungsber.

d. Wiener Akad. Abt. III. Bd. 118. S. 17. 1909. — [180] Sämmtliche Arbeiten zit. bei A. v. TSCHERMAK (179) spez. S. 2 bezw. 18. Zusammenfassende Darstellung: Vergleichende Physiologie der Herznerven und der Herzganglien bei den Wirbellosen. Ergebn. der Physiol. 8. Jg. S. 371—412. 1909. — [181] Über den Begriff der tonischen Innervation. Folia neurobiologica. Bd. 1. H. 1. Seite 30. 1907. — [182] Die Arbeit der Verdauungsdrüsen Übers. von A. WALTHER. Wiesbaden, 1899. — [183] Monatsschr. für Psychiatr. u. Neurol. Bd. 26. (FLECHSIG-Festschrift). S. 312. 1909. — [184] Zur Lehre vom Lichtsinn. Sitzungsber. der Wiener Akad. Bd. 66, 68, 69, 70. III. Abt. 1872—1874. Auch: Zur Theorie der Vorgänge in der lebendigen Substanz. Lotos Bd. 9. 1888. Über NEWTONS Gesetz der Farbenmischung. Lotos N. F. Bd. 7. 1886. Auch: Über Ermüdung und Erholung des Sehorgans. Arch. f. Ophth. Bd. 37. III. S. 1. 1891. — Vgl. A. v. TSCHERMAK, Die Hell-Dunkeladaptation des Auges und die Funktion der Stäbchen und Zapfen. Ergebn. d. Physiol. 1. Jg. 2. Bd. S. 695—800. 1902.; Das Anpassungsproblem in der Physiologie der Gegenwart. Arch. des sc. biol. (Festschrift für J. P. PAWLOW) St. Petersburg, 1904.; sowie (177) und (181). Über physiologische und pathologische Anpassung des Auges. Leipzig, 1900.

Phénomènes électriques sur les tissus des muscles et des nerfs.

Par M. TSCHIRJEW (Kiew).

Messieurs, pendant les six dernières années j'ai publié plusieurs travaux sur les questions de Physiologie générale dans le Journal de Physiologie et de Pathologie générale. Tout ce temps-là je n'ai pas remarqué que mes travaux fussent cités par quelqu'un des investigateurs des mêmes questions physiologiques. De sorte que tous les faits erronés que j'ai réfutés par mes travaux et non théoriquement, mais expérimentalement, continuent d'avoir cours dans la science. Leur nombre s'agrandit même, et les auteurs ne se donnent même pas la peine de faire connaissance avec mes travaux. Pourtant les faits que j'ai publiés ne sont pas des faits insignifiants dont l'ignorance puisse être expliquée par une certaine négligence littéraire, mais sont des faits qui, s'ils sont vrais, doivent transformer complètement notre point de vue, notre manière d'envisager certaines questions de Physiologie générale.

Comme élève de l'éminent physiologiste berlinois, feu Emile du Bois-Reymond, le célèbre fondateur de l'électrophysiologie, j'ai été parfaitement convaincu de la justice de toutes ses doctrines et je les ai enseignées pendant vingt années environ. A présent, à la fin du siècle dernier, quand j'ai étudié de nouveau les faits principaux de l'électrophysiologie des tissus musculaires et nerveux, je suis arrivé à des résultats tout à faits opposés à ceux de E. du Bois-Reymond, de Hermann et des autres, qui remplissent aujourd'hui la plupart des travaux spéciaux.

Ces études, que j'ai publiées dans le Journal de Physiologie et de Pathologie générale à partir de 1902 jusqu'à 1906, m'ont conduit à la conclusion générale que les proces-

sus physiologiques des muscles et des nerfs ne ressemblent aucunement aux processus physiques des mêmes tissus, et qu'il n'y a aucun rapport immédiat entre eux, — que certains phénomènes électriques de ces tissus ne font pas partie intermédiaire entre l'excitation et l'irritation ou la contraction, mais s'ils existent, ils sont des phénomènes tout à fait incidents — des phénomènes qui les accompagnent. En un mot, l'électrophysiologie, comme une branche de la biologie, n'existe pas.

Ainsi, premièrement, j'ai démontré ce fait capital qu'un muscle quelconque de la grenouille, détaché du corps et non lésé — par exemple le m. gracilis — ne donne aucune différence électro-motrice non seulement en état de repos, mais aussi en cas de contraction.

Deuxièmement, tandis que la contraction tétanique d'un muscle détaché et lésé de la grenouille a cessé et que la courbe myographique descend rapidement, la courbe électro-motrice de variation négative descend très lentement, ou demeure sur la même hauteur ou quelquefois monte encore un peu.

Ce fait vous démontre bien que ces variations électriques ne sont pas la cause de l'irritation du tissu et qu'il n'y a aucun lien causal entre elles.

Troisièmement, le tétanos musculaire devient intermittent, quand l'excitation qui provoque ce tétanos est intermittente elle-même. Au contraire le tétanos est continu, quand il est spontané ou provient d'une excitation permanente. Emile du Bois-Reymond a démontré que le tétanos musculaire, provoqué par l'excitation des courants induits, est un tétanos rythmique, intermittent, parce que le muscle ainsi tétanisé provoque le tétanos secondaire. Que le muscle lésé et tétanisé par les courants induits provoque au commencement de l'expérience le tétanos secondaire — c'est vrai. Mais quand le muscle est intact et non lésé, il ne donne même pendant sa contraction rythmique aucune variation négative et surtout intermittente et par conséquent ne provoque même au commencement aucun tétanos secondaire. L'excitation du nerf d'un muscle non rythmique continue : par exemple la fermeture d'un cou-

rant constant dans le nerf ou dans la moelle épinière, ou spontanée, provoque le tétanos aussi, permanent, continu, et par conséquent la légende de dix-huit ou vingt ou à présent de cinquante secousses par seconde, que reçoivent normalement les muscles du système nerveux central, est une pure hypothèse, une invention qui ne se fonde sur aucun fait bien constaté.

Le tétanos physiologique est un état de contraction musculaire continue.

M. H. Piper démontre que le tétanos spontané donne toute une série de vibrations électriques. Mais, Messieurs, ces vibrations sont obtenues seulement à l'aide du «Saitengalvanomètre» ; je reviendrai à la vèritable cause de ce phénomène une autre fois après l'avoir bien étudié. Que ce n'était pas variation négative s'ensuit déjà de la manière de la déviation du courant électrique des muscles de l'avant-bras — manière de M. Hermann. Il est possible que tout s'expliquera plus simplement.

Quatrièmement, j'ai démontré que l'auscultation par le téléphone du nerf ou du muscle excité par des courants induits est une méthode d'investigation aussi simple que fausse, parce que le téléphone est un conducteur relativement à petite résistance et, par conséquent, avec ce conducteur vous déviez les courants induits et vous auscultez non la variation négative du tissu excité, mais une partie des courants induits eux-mêmes. Par conséquent, les mêmes tissus morts donnent le même phénomène.

Enfin il existe une grande différence entre le nerf vivant et le schéma Matteucci-Hermann, à savoir : un fil métallique entouré d'un électrolite quelconque, quand vous fermez le courant constant dans tous les deux. Auparavant, à la fermeture du courant constant dans le nerf et le schéma, quand l'aimant du galvanomètre est bien apériodique, vous obtenez une déviation de l'aiguille aimantée à peu près semblable et dans la même direction ; seulement, dans le cas du nerf vous remarquez simplement une déviation, et dans le cas du schéma cette déviation diminue considérablement avec le temps. Mais à la rupture du courant dans le cas du nerf, l'aiguille revient très lentement jusqu' au zéro, tandis que dans le cas du

schéma l'aiguille revient très rapidement vers le zéro, le dépasse et se dirige du côté opposé de l'échelle à une distance considérable et ne revient ensuite que très lentement au zéro. Ainsi dans le cas du nerf, c'est un état à part, électronique et aucunement l'état d'une polarisation négative; dans le cas du schéma, au contraire, c'est une pure polarisation négative.

Vous voyez, ce sont des faits que l'on ne peut pas disputer, parce qu'ils sont évidents et tout à fait constants.

XVIe CONGRÈS INTERNATIONAL DE MÉDECINE

(BUDAPEST: AOÛT—SEPTEMBRE 1909)

SECTION II:

PHYSIOLOGIE

COMMUNICATIONS

Die Wirkung des Fischfleisches auf den Stoffwechsel und auf die Zusammensetzung des Harnes.

Von Priv. Doc. B. SLOWTZOFF (Petersburg).

Die Frage über die Wirkung des Fischfleisches auf den Stoffwechsel und dessen Einfluss auf die Zusammensetzung des Harnes ist noch bis jezt nicht ganz klar gemacht, obgleich der Fisch, als Nahrungsmittel seit dem grauen Altertum bekannt ist. Die chemischen Analysen, die in der Mitte des vorigen Jahrhunderts von Payen[1] und später von König[2], Almen[3], Kostischeff[4], Popoff[5], Atwater[6], Balland[7], Smolenski[8] gemacht wurden, haben gezeigt, dass die Zusammensetzung des Fischfleisches der des Rindfleisches sehr nahe steht und das Fischfleisch deswegen sehr gut das letztere ersetzen kann. Nur scheint die Menge der echten Eiweisskörper im Fischfleisch niedriger zu sein, als es aus dem Stickstoffgehalt zu berechnen ist. Almen, der die parallelen Bestimmungen des Stickstoffes und der Eiweisskörper in dem Fischfleisch gemacht hat, ratet den Stickstoffgehalt zum Berechnen des echten Eiweisskörpergehaltes, nicht durch 6,25, wie man es gewöhnlich tut, sondern durch 5,34 zu multiplizieren.

Eine andere Reihe von Autoren, wie Hönigsberg[9], Chittenden und Cummins[10], Popoff[11], und Kjanitzin[12] haben einige Versuche über die Verdauung des Fischfleisches mit künstlichen Verdauungssäften ausgeführt. Es wird angegeben,

dass der gekochte Fisch sich leichter als das gekochte Fleisch in dem Magensaft löst und dass der Fettgehalt der Fische ohne irgend einen Einfluss auf die Schnelligkeit der Verdauung ist.

Die analytischen Belege und die Versuche mit künstlicher Verdauung in vitro kann man nicht ohne weiteres auf den lebendigen Organismus, wo alle Vorgänge der Ausnutzung viel verwickelter und mannigfaltiger sind, übertragen. Es ist natürlich viel besser die Versuche auf dem lebendigen Organismus zu machen.

Einige solche Angaben sind auch in der Literatur zu finden. So hat zum Beispiel Kjanitzin zehn Versuche über die Ausnutzung des gesalzenen und getrockneten Schellfisches gemacht. Nach seinen Untersuchungen betrug der Ausnutzungsquotient für den gesalzenen Fisch 90 bis 94% und für den getrockneten 89—93%. In derselben Zeit hat auch Atwater einige Versuche über die Ausnutzung des Stickstoffes, Fettes, der Trockensubstanz und Asche bei der Ernährung des Menschen und des Hundes mit Fisch (Macleno grammus æglisiones) publiziert. Nach seinen Angaben war der Ausnutzungsquotient für den Stickstoff bei der Fischernährung 96,4%, und während der Fleischperioden 96,8%. Somit ist die Ausnutzung des Fischfleisches der des Rindfleisches gleich. Es bleibt noch übrig der Arbeit von Osawa[13], der die Ausnutzung von verschiedenen japanischen Fischen untersucht hat, zu gedenken. Er fand ebenfalls, dass die Ausnutzung des Fisches der des Rindfleisches nahe steht. Wenn ich noch eine Angabe von dr. Bull[14], dass das getrocknete Fischpulver (ein norvegisches Präparat) sehr gut bei der Ernährung der Rekonvaleszenten wirkt, mitteile, so wäre damit die ganze mir zugängliche Literatur über die Fischfleischausnutzung erledigt.

Meine eigenen Versuche wurden an ganz gesunden Leuten, die als Laboratoriumdiener den ganzen Tag unter unserer Beobachtung waren, gemacht. Die Versuchsperiode dauerte 8 Tage, davon 4 Tage für Fleisch und 4 Tage für Fischperiode. Um die Bedingungen des Versuches der gewöhnlichen Lebensweise näher zu stellen, haben wir den Stickstoff des Fisches oder des Fleisches, zum Drittel der gesamten Stickstoffeinnahme gemacht. Der übrige Stickstoff wurde hauptsächlich in Form von Schwarz- oder Weissbrot eingeführt. Die täg-

liche Ration bestand aus: 500,0 gr Schwarzbrot, 200,0 gr Weissbrot, 300,0 gr Fleisch (oder Fisch), 120,0 gr Grütze, 20,0 gr Erbsenmehl, 200,0 gr Kohl, 40,0 gr Zucker und 70,0 gr Butter. Daraus wurde eine Fleisch- oder Fischkohlsuppe (sogenannte russische Stschi) gemacht und Grütze gekocht. Das Brot wurde mit Tee (3 Gläser pro Tag) gegessen. Diese Ration entsprach 133,1 gr Eiweiss, 85,0 gr Fett und 453,2 gr Kohlehydrat, während der Fleischperiode und 131,4 gr Eiweisskörper, 73,5 gr Fett und 453,2 gr Kohlehydrat während der Fischperiode. In Kalorien ausgedrückt wäre die Ration im ersten Falle 3207 Cal., im zweiten 3094 Cal. gleich.

Die Nahrungsprodukte wurden teilweise für die ganze Versuchsreihe gekauft, von anderen wurden mittlere Proben genommen. Der Harn wurde während der Versuchszeit täglich gesammelt und auf folgende Bestandteile untersucht. Gesamtstickstoff (nach Kjeldahl), Harnstoff (nach Hüfner Borodin), Harnsäure (nach Hopkins), Ammoniak (nach Folin), Kreatinin (nach Folin), Chlornatrium (nach Mohr), Phosphorsäure (nach Neubauer), Indican (nach Jaffé-Wolowski), Trockensubstanz nach gewönlichen Methoden, Calcium- und Magnesiumgehalt (gewichtsanalytisch) und kryoskopische Quotienten nach Claude und Baltazard berechnet.

Der Kot wurde für die ganze Periode (4 Tage) zusammen gesammelt, gewogen und analysiert. Die Abgrenzung des Kotes nach Perioden wurde mit Preisselbeeren gemacht. Im Kot hat man Trockensubstanz, Stickstoff, Asche, Phosphorsäure, Calcium und Magnesiumgehalt bestimmt.

Im ganzen haben wir 20 Versuche mit 6 verschiedenen Fischarten an 6 Personen gemacht. Ich werde hier nur die mittleren Zahlen für jeden Fisch oder für jede Person behandeln, denn die Zeit gestattet mir nicht alle einzelnen Versuche und deren Einzelheiten wiederzugeben.

Wir wollen nun zuerst die Resultate unserer Versuche, welche die Ausnutzung des Stickstoffes und der Phosphorsäure, der Trockensubstanz und der Asche bei dem Ersatz des Rindfleisches durch verschiedene Fischarten betreffen, in kurzen Zügen wiedergeben, wie es in den Tabellen Nr. 1, 2, 3 und 4 gemacht ist.

I. Die mittleren Ausnutzungsquotienten für den Stickstoff.

Art der Bereitung	Fischart	Fleischperiode	Fischperiode	Differenz
Frischer gekochter Fisch	Zander	83,20	86,49	+3,29
	Löffelstint	84,19	87,19	+3,00
	Wels	79,71	82,03	+2,32
	Hecht	83,01	86,27	+3,26
Geräucherter	Zander	84,92	86,51	+1,59
Gesalzener	Schellfisch	74,80	71,96	−2,84
Getrockneter	Ochsenfisch	85,57	80,90	−4,67

II. Die mittleren Ausnutzungsquotienten der Trockensubstanz

Art der Bereitung	Fischart	Fleischperiode	Fischperiode	Differenz
Frischer gekochter Fisch	Zander	88,82	91,10	+2,28
	Löffelstint	91,13	91,41	+0,28
	Hecht	87,21	89,28	+2,07
Geräucherter	Zander	82,28	81,13	−1,25
Gesalzener	Schellfisch	91,79	90,63	−1,66
Getrockneter	Ochsenfisch	91,17	88,02	−3,15

III. Die mittleren Ausnutzungsquotienten der Asche.

Art und Bereitung des Fisches	Fleischperiode	Fischperiode	Differenz
Frischer gekochter Zander	66,16	68,49	+2,33
Gesalzener Schellfisch	70,88	82,33	+11,45
Getrockneter Ochsenfisch	62,61	52,99	−9,62

IV. Die mittleren Ausnutzungsquotienten der P_2O_5, CaO und MgO.

Ausnützung	Fischart	Fleischperiode	Fischperiode	Differenz
P_2O_5	Zander	56,0	54,0	−2,0
	Löffelstint	56,6	59,0	+2,4
	Zander (geräuchert)	69,7	76,9	+7,2
	Schellfisch	69,6	69,6	0
CaO	Zander	44,7	34,5	−10,2
	Löffelstint	58,5	54,2	−4,3
	Zander (geräuchert)	65,6	62,3	−3,2
	Schellfisch	70,2	70,0	−0,2
MgO	Zander	47,6	58,3	+10,7
	Löffelstint	58,8	68,8	+10,0
	Zander (geräuchert)	66,3	73,6	+7,3
	Schellfisch	70,8	74,9	+4,1

Aus der Tabelle Nr. 1 ist ersichtlich, dass der Ausnutzungsquotient des Stickstoffes der Nahrung bei dem Ersatz des Fleisches durch Fisch in allen Fällen, wo man den frisch gekochten Fisch verbrauchte, besser war als während der Fleischperioden. Der Stickstoff des geräucherten Fisches resorbierte sich auch besser, als der des Fleisches. In den Versuchen aber, wo man anstatt Fleisch gesalzenen oder getrockneten Fisch gab, war die Ausnutzung bedeutend schlechter, als bei dem Fleisch. Der Unterschied in der Ausnutzung variiert, wie man sehen kann zwischen +3,29 und —4,67% der gesamten Stickstoffeinnahme, da aber diese Differenz nur auf den Stickstoff des Fleisches oder des Fisches zu beziehen ist, so wäre es möglich den Unterschied zwei oder sogar dreimal grösser zu schätzen.

Die Ausnutzung der Trockensubstanz der Nahrung war bei dem Ersatz des Fleisches mit frischem, gekochtem Fisch besser (bis auf 2,28%). Bei dem Verbrauch der geräucherten oder getrockneten oder gesalzenenen Produkte war aber der Ausnutzungsquotient kleiner bis 3,15%.

Die Resorption der Salze ist sehr verschieden je nach der Art des Produktes, mit dem wir das Fleisch ersetzen. Die beste Ausnutzung entspricht dem gesalzenen Fische, aber es scheint, dass man diese Zahl auf die Löslichkeit des Chlornatrium und Salpeter, mit denen man den Fisch vermischt, zu beziehen hat. Die Salze des getrockneten Fisches werden schlechter resorbiert, als die des Fleisches. Die Salze des frischen gekochten Fisches werden aber besser ausgenutzt als die des Fleisches.

Was die Ausnutzung der phosphorsauren Salze betrifft, so schwankt hier die Resorption in beiden Richtungen. Was aber die Ausnutzung der Calcium und Magnesiumsalze betrifft, so tritt hier deutlich ein sehr merklicher Unterschied zwischen den Fleisch- und Fischperioden auf. Bei dem Ersatz des Fleisches durch Fisch wird die Ausnutzung der Magnesiumsalze besser und die des Calcium schlechter. Worauf diese Tatsache zu beziehen sei, ist noch bis jetzt nicht ganz klar, da der Unterschied im Calcium- und Magnesiumgehalt des Fisches und Ochsenfleisches nicht sehr gross ist. Bei allen unseren Versuchen bekamen die Leute eine grosse Menge der Eiweisskörper und der Phosphorsäure, so dass kein Mangel an diesen Substanzen war.

Deswegen setzten die Versuchspersonen immer Stickstoff und P_2O_5 an.

Bei dem Vergleich unserer Zahlen der Fisch- und Fleischperioden konnten wir mehrmals deutlich sehen, dass der Stickstoff des Fischfleisches ebenso gut, wie der des Ochsenfleisches angesetzt wurde, so dass es möglich ist das Fischfleisch dem Ochsenfleisch gleich zusetzen. Der Ansatz der Phosphorsäure während der Fischperioden war immer besser, als bei der Fleischbrotdiät. Diese Retention der Phosphorsäure ging immer parallel mit der besseren Retention der Magnesiumsalze. Der Ansatz des Calcium im Körper war in den meisten Fällen niedriger, als der Ansatz während der Fleischperioden.

V. Der Unterschied in dem Ansatz der P_2O_5, CaO und MgO während der Fisch- und Fleischperioden.

Fischart	Für P_2O_5	Für CaO	Für MgO	Die Zahl der Versuche
Zander (frisch)	+2,20	−1,79	+1,05	2
Löffelstint	+1,23	−1,28	+0,75	4
Zander (geräuchert)	+1,64	−0,61	+1,97	2
Schellfisch	+0,95	+0,42	+0,91	3

Um die Wirkung des Ersatzes des Fleisches durch Fisch auf den Stoffwechsel zu studieren, habe ich meine Aufmerksamkeit auf die Zusammensetzung des Harnes gelenkt und die Veränderungen derselben während den Fischperioden näher studiert. Die gewonnenen Tatsachen kann man folgenderweise darstellen.

Obgleich die Stickstoffeinnahme in unseren Versuchen ziemlich gleichmässig war, war die Menge des mit dem Harn ausgeschiedenen Stickstoffes so verschieden, dass man die Menge einiger Bestandteile des Harnes nicht auf die absoluten, sondern nur auf die relativen Zahlen beziehen kann.

Die Hauptmenge des Stickstoffes im Harne wird, wie bekannt, in der Form des Harnstoffes ausgeschieden und das Verhältnis zwischen dem Harnstoffstickstoff zu dem gesamten Stickstoff (sogenannter Robinscher Quotient) kann man als Mass des Abbaues der Eiweisskörper betrachten. In den meisten von unseren Versuchen wurde (Tabelle Nr. VI) dieses Verhältnis vermindert.

VI. Das Verhältnis des Harnstoffstickstoffes zu dem gesamten Stickstoff.

Fischart	Fleisch-periode	Fisch-periode	Differenz
Hecht (frisch)	80,2	83,7	+2,5
Ochsenfisch (getrocknet)	81,1	74,2	—6,9
Wels (frisch)	81,1	74,2	—6,9
Zander (frisch)	82,4	67,5	—14,9
Löffelstint (frisch)	78,4	66,1	—12,3
Zander (geräuchert)	76,6	66,8	—9,8
Schellfisch (gesalzen)	79,1	63,4	—15,7

Diese Verminderung des Harnstoffgehaltes im Harne während der Fischperioden ist noch nicht ganz genau er_ klärt. Aus den verschiedenen Erklärungen scheint uns die Hauptursache dieser Erscheinung in der kleineren Einnahme der echten Eiweisskörper während der Fischperioden zu liegen. Bei der äquivalenten Einnahme des Stickstoffes, wird in der Fischform weniger Eiweisstoff eingeführt. Wenn man für die Bereitung der Nahrung den ganz frischen Fisch nimmt, so ist dieser Unterschied am kleinsten oder sogar entgegengesetzter Richtung. Wenn man eine Art nimmt, die lange Zeit aufbewahrt war, so wird die Menge des Harnstoffes am kleinsten. Wenn man den Fisch vor dem Bereiten lange Zeit mit Wasser digeriert, so wird der Unterschied wieder kleiner.

Parallel der Verminderung des Harnstoffes im Harn geht auch die Ausscheidung der Harnsäure, wie das aus der Tabelle Nr. VII ersichtlich ist.

VII. Die mittlere Ausscheidung der Harnsäure,

Fischart	Fleisch-periode	Fisch-periode	Unterschied in % der Menge welche in Fleischperiod. ausgeschieden wurde
Zander (frisch)	0,521	0,367	—27,6
Löffelstint (frisch)	0,412	0,245	—34,7
Wells (frisch)	0,713	0,622	—11,4
Hecht (frisch)	0,871	0,622	—28,7
Schellfisch (gesalzen)	0,650	0,420	—35,4
Zander (geräuchert)	0,451	0,355	—23,5
Ochsenfisch	0,629	0,560	—10,9

Diese Verminderung des Harnsäure zeigt uns, dass die Fischdiät sehr empfehlenswert ist in allen Fällen, wo es

nötig ist die Menge der Xanthinkörper im Organismus zu vermindern. Also wäre der Fisch als Nahrungsmittel sehr nützlich für Podagriker.

Die Menge des Ammoniaks im Harn bei den Fleisch- und Fischperioden variiert in beiden Richtungen, so dass es unmöglich ist, einen einheitlichen bestimmten Einblick in dessen Verhältnisse bei der Fischdiät zu erlangen.

Die Menge des Kreatinins im Harne (Tabelle VIII) wird während den Fischperioden bedeutend vermindert, was auf den kleineren Kreatiningehalt der Fischmuskel zu beziehen ist.

VIII. Die mittlere Kreatininausscheidung.

Fischart	Fleischperiode	Fischperiode	Unterschied in % im Vergleich mit der Fleischperiode
Zander (frisch)	3,36	2,98	—11,3
Löffelstint	2,76	2,62	—5,1
Wels	3,10	2,79	—10,0
Hecht	2,53	2,12	—12,3
Schellfisch (gesalzen)	3,79	3,24	—14,5
Zander (geräuchert)	3,10	2,17	—30,0
Ochsenfisch (getrocknet)	3,75	3,23	—12,8

IX. Die mittlere Harnindicanausscheidung in mgr.

Fischart	Fleischperiode	Fischperiode	Unterschied in %
Zander (frisch)	3,4	5,8	+41
Löffelstint	3,8	6,5	+41,5
Wels	10,3	13,1	+21,3
Hecht	9,3	13,3	+30,0
Zander (geräuchert)	14,2	12,2	—14,10
Schellfisch (gesalzen)	2,99	2,19	- 27,10
Ochsenfisch (getrocknet)	11,7	7,2	—38,4

Die Menge des Harnindikans zeigt bei unserer Versuchsanordnung den Grad der Darmfäulnis und der Bildung des Indols oder Tryptophans im Darman an. Aus der Tabelle IX sieht man deutlich folgende Verhältnisse. Der frische gekochte Fisch steigert die Ausscheidung des Harnindikans bis auf 20—30%. Das Fischfleisch wird also leichter durch Bakterien und Verdauungsfermente angegriffen, als das gekochte Rindfleisch.

Das Trocknen, Salzen und sogar das Räuchern macht das Fischfleisch schon widerstandsfähiger gegen Fäulnis und deswegen sinkt die Menge des Harnindikans im Vergleich mit der Ausscheidung während der Fleischperioden.

Die Verminderung des Harnstoffes, der Harnsäure und des Kreatinins während der Fischperioden geht parallel mit der grossen Steigung des sogenannten Reststickstoffes. Was für Körper diesem Reststickstoff entsprechen, ist noch nicht entschieden, die Untersuchung ist aber schon im Gange und wird bald veröffentlicht.

Wir haben noch einige Bestimmungen der kryoskopischen Quotienten gemacht. Aus der Zusammenstellung dieser Zahlen kann man sehr deutlich die Steigung des zweiten Claude Balthazardschen Quotienten während der Fischperioden sehen, was, wenn man das Claude-Balthazardsche Schema annimmt auf die Steigung der Arbeit der Harnkanälchen zu beziehen ist.

Somit kann ich, wie mir scheint, folgende Schlüsse aus meiner Untersuchung ziehen:

1. Der frische gekochte Fisch, mit welchem man das Fleisch in der Nahrung ersetzt, wird besser ausgenützt als das Fleisch.

2. Der geräucherte Fisch wird bei denselben Bedingungen ebenso gut ausgenützt, als das Fleisch.

3. Der gesalzene oder der getrocknete Fisch wird schlechter resorbiert, als gekochtes Fleisch.

4. Der Stickstoff des Fischfleisches ist gleichwertig dem Stickstoffe des Rindfleisches und kann ebenso gut für die Ernährung und für den Stickstoffansatz in dem Körper dienen.

5. Bei der gemischten Fleischbrotnahrung wird die Stickstoffverteilung im Harn die folgende: aus 100 gr Stickstoff des Harnes gehört dem Harnstoffe 79,35% an, der Harnsäure 0,85, dem Kreatinin 7,51%, dem Ammoniak 3,49% und es bleibt also für den Reststickstoff 8,80%.

6. Bei der gemischten Brotfischnahrung wird die Verteilung des Stickstoffes in dem Harne die folgende: auf 100 gr Gesamtstickstoff kommt für den Harnstoff 69,24%, für die Harnsäure 0,63%, für Kreatinin 6,05%, für Ammoniak 3,67% und für den Reststickstoff 20,41%.

7. Bei dem Ersatz des Fleisches durch Fisch wird also hauptsächlich die Menge des Harnstoffes, der Harnsäure und des Kreatinins vermindert und die des Reststickstoffes vermehrt.

8. Die Menge des Harnindikans während der Fischperioden steigt in den Fällen, wo man den frischen gekochten Fisch gab, und vermindert sich bei der Ernährung mit gesalzenen, getrockneten und geräucherten Fischen.

9. Bei dem Ersatz des Fleisches durch Fisch scheint der zweite Quotient von Claude-Balthazard zu steigen, was auf die vermehrte Arbeit der Harnkanälchen zu beziehen ist.

10. Bei dem Ersatz des Fleisches durch Fisch wird die Resorption der Trockensubstanz besser bei dem frischen gekochten Fisch, und schlechter, wenn man gesalzenen oder getrockneten Fisch einnimmt.

11. Die Ausnutzung der Salze während der Fischperioden wird besser in den Versuchen mit dem frischen und gesalzenen Fisch und schlechter bei dem getrockneten Fisch.

12. Der Ersatz des Fleisches durch Fisch scheint sehr günstig auf den Ansatz des Phosphors und Magnesium zu wirken. Die Retention des Calciums wird aber kleiner.

13. Die Resorption des Magnesiums während der Fischperioden ist besser, und des Calciums schlechter. Die Ausnutzung der Phosphorsäure scheint sich aber nicht zu verändern.

LITERATUR.

[1] Payen. Nach Pavy. Die Lehre über die Ernährung. 1876. — [2] König. Zeitschr. f. Biol. 1876. S. 507. — [3] Almen. Nach Malys Jahresbericht. 1877. — [4] Kostischeff. Land und Forstwirthschaft. Bd. XLIV. S. 48. (Russisch). — [5] Popoff. Die Bestimmung der Menge der Nahrungstoffe in gebräuchlichsten Fischarten. Inaug.-Diss. Petersburg. 1882. (Russisch.) — [6] Atwater. Nach Malys Jahresbericht. 1889. und Zeitschr. f. Biol. 1888. S. 16. — [7] Balland. Annal. d'hygiéne. 1898. S. 97. — [8] Smolenski. Methoden der hygienischen Untersuchung. 1900. (Russisch.) — [9] Hönigsberg. Wien. med. Blätter. 1882. S. 582. — [10] Chittenden und Cummins. Amer. Chem. Journ. III., VI. Nr. 5. — [11] Popoff. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1889. S. 524. und Wratsch. 1889. S. 470. (Russisch.) — [12] Kjanitzin. Der Nährwert des Schellfisches. Inaug.-Diss. Petersburg. 1887. (Russisch.) — [13] Osawa. Nach Kellner und Mori. Zeitschr. f. Biol. 1889. S. 121. — [14] Bull. St.-Petersburger medic. Wochenschr. 1882. S. 387.

Über die Analyse der Spaltungsprodukte des Nukleoproteides der Milchdrüse.

Von J. A. MANDEL (New-York).

Die Frage nach der Herkunft des Kaseins ist vielfach bearbeitet, doch fehlen zur Zeit noch alle sicheren Kenntnisse über die Entstehung dieses wichtigen Milchbestandteiles. Die ältere Annahme, dass das Kasein durch einen enzymatischen Vorgang aus dem Lactalbumin hervorgehe, ist unrichtig und beruht auf der Verwechslung eines Alkalialbuminates mit Kasein. Besser begründet ist die Anschauung, dass das Kasein aus dem Protoplasma der Drüsenzellen stamme, und diese Anschauung steht in Übereinstimmung mit HEIDENHAINS Theorie der Drüsensekretion. BASCH[1] behauptet, einen Körper von gleichen chemischen und physikalischen Eigenschaften wie das Kuhmilchkasein bei der Einwirkung der Nucleinsäure aus Milchdrüsen in saurer Lösung auf Rinderblutserum erhalten zu haben. Dieser Körper hatte dieselbe Löslichkeit, zeigte die gleiche Opalescenz mit Kalksalzen und die nämlichen Koagulationsverhältnisse wie gewöhnliches Kasein, und daher schliesst er, dass es kein anderer Eiweisstoff als Kasein gewesen sein kann. BASCH behauptet, dass seine Milchdrüsennukleinsäure keinerlei Purinbasen bei der Spaltung mit Salzsäure lieferte, ebensowenig eine reduzierende Substanz, so dass eine Kohlehydratgruppe fehlt. Die Angaben stehen im Widerspruch zu den Resultaten von MANDEL und LEVENE[2] mit der Nukleinsäure, die nach LEVENES[3] Angabe aus Milchdrüsen hergestellt war; denn wir fanden nicht allein Adenin, Guanin, Thymin und Cytosin, sondern auch Laevulinsäure, und unsere Substanz gab eine ausgesprochene Orcinprobe.

LOEBISCH[4] hat die Nukleinsäure aus Milchdrüsen nach

[1] BASCH, Jahrbuch für Kinderheilkunde, 1898.
[2] Zeitschrift für physiologische Chemie, Band 46.
[3] Zeitschrift für physologische Chemie, Band 32 und 37.
[4] HOFMEISTERS Beiträge, Band 8.

einem Verfahren gewonnen, das eine Kombination der Angaben von Schmiedeberg und Levene darstellt; er bestätigte unsere Befunde insofern, als seine Substanz nicht nur die gewöhnlichen Purin- und Pyrimidinbasen, sondern auch Kohlehydratgruppen enthält. Loebisch kommt auch zu dem Schlusse, dass die Theorie von Basch, nach welder das Kasein eine einfache Verbindung von Blutserum mit der Nukleinsäure oder nahe verwandtenSubstanzen — wie der Thyminsäure — wie sie bei dem Zerfall der Zellkerne in den Milchdrüsen entstehen wäre, unhaltbar sei. Er gründet seine Behauptung auf die experimentellen Ergebnisse.

Um nach Möglichkeit festzustellen, ob eine Beziehung zwischen der Zellsubstanz der Milchdrüsen und dem Kasein obwaltet, habe ich eine grosse Menge Milchdrüsennukleoproteid nach Hammarstens Methode dargestellt. Die frischen Drüsen wurden, sobald sie vom Schlachthaus bezogen waren, möglichst vom Fett befreit, fein zerkleinert, in reichlichen Mengen eiskalten Wassers suspendiert, durch ein Tuch geseiht und solange mit Wasser gewaschen, bis dies nicht mehr opalescierend abfloss.

Das zurückbleibende Gewebe wurde dann ausgepresst und mit viel Wasser ausgekocht. Nach 10 Minuten langem Sieden wurde die Masse sofort filtriert und mit der kleinsten notwendigen Menge Essigsäure gefällt. Das niedergeschlagene Nukleoproteid wurde nach dem Absetzen etliche Male mit kaltem Wasser gewaschen. Dann wurde es in wenig Soda gelöst, auf einer Nutsche über Papier abgesaugt und abermals mit Essigsäure gefällt und wie vorher ausgewaschen. Diese Behandlung wurde zweimal wiederholt und das Produkt schliesslich mit Alkohol und Äther gewaschen und an der Luft getrocknet. Da die Substanz noch ein wenig Fett einschloss, wurde sie im Soxhletapparat erschöpfend ausgezogen, bis sie völlig frei von ätherlöslichen Extraktivstoffen war. Die Analyse dieses Nukleoproteides ergab folgendes:

Stickstoff = 15.72% und Phosphor = 0.551%. Es enthielt ferner unbestimmbare Mengen von Schwefel und Asche. Beim Vergleich dieses Körpers mit dem nach Hammarstens Verfahren gewonnenen Nukleoproteid von Odenius* erkennt man

* Malys Jahresbericht, Bd. 30. Upsala Läkaref. Forh. (N. F.) Bd. 5.

eine erhebliche Differenz, die wahrscheinlich durch eine Verunreinigung des Nukleoproteids mit mucinähnlichen Substanzen erklärt werden kann.

	Nukleoproteid von Odenius	Nukleoproteid von Mandel
N.	17,280 %	15,720 %
P.	0,277 %	0,551 %
S.	0,890 %	Spuren.

Nach der Hydrolyse mit Säuren erhält man mit Fehlingscher Lösung wie bei allen Nukleoproteiden eine Abscheidung von Kupferoxydul und Purin-Kupferverbindungen. Beim Kochen mit Orcin und Salzsäure erhält man eine positive Reaktion mit typischen Streifen im Amylalkoholauszuge. Mit Naphtoresorcin[1] und Salzsäure entstand keine typische Reaktion. Der Ätherextrakt hat eine tiefrote Farbe und zeigte einen Absorbtionsstreifen im Orange, während die darunter befindliche Flüssigkeit fluoreszierte. Um die Zusammensetzung dieses Nukleoproteids mit der des Kaseins zu vergleichen, wurden die Aminosäuren in der üblichen Weise nach der Hydrolyse mit Chlorwasserstoff und Schwefelsäure bestimmt: Die Daten stellen den Durchschnitt aus mehreren Analysen dar:

	Nukleoproteid:	Kasein (Hart[2], Fischer und Abderhalden[3]):
Glykokoll	0,00 %	0,00 %
Leucin	8,15 %	10,00 %
Valin		1,00 %
Glutaminsäure	8,58 %	11,00 %
Tyrosin	2,47 %	4,55 %
Tryptophan	vorhanden	1,50 %
Lysin	4,11 %	5,80 %
Arginin	3,02 %	4,84 %
Histidin	3,06 %	2,59 %
Guanin	1,725 %	
Adenin	0,93 %	
Thymin	0,343 %	
Cytosin	0,732 %	

[1] Mandel und Neuberg, Biochem. Zeitschrift, Bd. 13.
[2] Hart, Zeitschrift f. physiolog. Chemie, Band 33.
[3] Abderhalden und Fischer, Zeitschrift f. physiolog. Chemie, Bd. 33.

Der Vergleich der Zahlen von Fischer und Abderhalden für die Monoaminosäuren und der von Hart für die Hexonbasen lehrt, dass eine weitgehende Übereinstimmung in der Zusammensetzung des Kaseins und des Milchdrüsennukleoproteids besteht. Diese Übereinstimmung spricht dafür, dass das Kasein durch einen Abbau des Drüsennukleoproteids unter Abspaltung von Kohlehydraten, Purin- und Pyrimidinbasen entsteht, welche letztere vielleicht zum Wiederaufbau von neuem Nukleoproteid dienen.

Sur la lipase gastrique.

Par M. le Prof. FRANÇOIS CAPOBIANCO (Naples).

La question de la présence dans le suc gastrique d'un ferment actif sur les graisses neutres, ouverte après les recherches de VOLHARD (1900), n'est pas encore close. Plusieurs expérimentateurs ont confirmé les résultats de VOLHARD (STADE, ZINNSSER, FROMME, LAQUEUR, BICKEL, HEINSHEIMER, SEGWICK, FALLOISE), mais bien d'autres les ont vigoureusement contestés (KLEMPERER et SCHEUERLEN, KLUG, CONTEJEAN, KUNKEL, INOUYE et ÁLDOR etc.).

Une nouvelle et remarquable infirmation à la thèse de M. VOLHARD a été fournie par les observations de BOLDYREFF (1907), qui démontra chez le chien le refluement dans l'estomac d'un mélange de suc pancréatique, de bile et de suc entérique, et celles de ABDERHALDEN et MEDIGRECEANU, qui à travers une fistule gastrique, chez un cheval, virent s'écouler un liquide coloré par la bile, seulement lorsqu'ils fournissaient du lait avec un remarquable contenu gras.

On pourrait donc, à présent, s'accorder avec ces auteurs, qui tout récemment se sont prononcés dans le sens que la formation d'un ferment lipolytique par l'estomac, bien que pas encore incontestablement démontrée, est néanmoins possible.

Des nouvelles recherches ne seront donc pas sans valeur à ce sujet, et ayant pu profiter d'un suffisant matériel pour des expériences comparatives, j'en expose les résultats, en résumant les données obtenues pendant une longue période d'investigation.

Comme déjà avaient pratiqué E. BENECH et L. GUYOT pour la muqueuse stomacale du cheval et A. FALLOISE pour le lapin, j'ai fait des extraits glycérinés de muqueuse gastrique de très nombreux animaux (équins, ruminants gros et petits, autres herbivores, carnivores, et porcs).

En expérimentant sur les extraits de mûqueuse, on se met en quelque manière à l'abri d'une première et grave

objection : le refluement dans l'estomac des sucs qui sont dans l'intestin et qui pourraient s'y mêler avec le suc gastrique. Mais on pourrait encore soupçonner que ces sucs peuvent avoir imprégné la muqueuse stomacale et en influencer les extraits. Dans le but de prévenir, en quelque sorte, ce soupçon, j'ai en tout cas lavé soigneusement et très abondamment la muqueuse, dont j'ai excisé et séparé des morceaux, qui ont été, eux aussi, lavés plusieurs fois et ensuite plongés dans de l'eau préalablement stérilisée. J'ai eu aussi le soin de ne pas confondre les morceaux de muqueuse appartenant aux différentes régions et précisément au cardia et au pylore. Toute opération a été toujours accomplie avec une soigneuse asepsie.

J'ai pesé les petits morceaux et je les ai traités pendant quelque jours avec glycérine en proportion égale ou double. Dans quelques cas, j'ai profité de la glycérine diluée par de l'eau bi-distillée.

Pour la préparation du mélange digestif, j'ai suivi la méthode de Volhard avec une modification proposée par Heinsheimer : 10 ccm d'émulsion préparée avec 3 jaunes d'œuf et 100 ccm de H_2O étaient mêlés avec 5 ccm d'extrait glycériné de muqueuse stomacale, respectivement des régions du pylore et du cardia. Après les avoir tenus 12—18 heures dans l'étuve à 37° C., je les agitais assez fréquemment pendant une heure dans un agitateur avec 50 ccm d'éther privé d'acide. Ensuite 5 ccm d'éther avec 5 ccm d'alcool étaient employés pour titrer à l'aide d'une solution décinormale de soude avec de la phénophtaléine. Dans chaque expérience je n'ai jamais négligé le contrôle avec un échantillon d'extrait glycériné préalablement bouilli, et j'ai eu soin de m'assurer de la réaction du mélange d'alcool-éther employé pour titrer et aussi du dégré acidimétrique d'un échantillon de l'émulsion en examen, soumise, aux mêmes traitements des mélanges digestifs.

J'ai ensuite, suivant la méthode ordinaire, déterminé le rapport du gras saponifié et non saponifié ; mais cette détermination, dit Heinsheimer, pourrait à bon droit être négligée.

Les résultats de mes recherches peuvent se résumer comme suit :

1° De la muqueuse stomacale du cheval, de l'âne, du mulet, du mouton, de la brebis, de la chèvre, de la vache, du taureau, du

chien, du chat, du lapin, du porc on peut obtenir un extrait glycériné qui digère les graisses émulsionnées.

2° *Ceteris paribus*, l'extrait de muqueuse de la région pylorique est moins actif que celui de la muqueuse du cardia.

3° Cette activité lipolytique reste, cependant, assez limitée ; je n'ai jamais réussi à obtenir des valeurs aussi hautes que celles des auteurs qui m'ont précédé et à cet égard mes données se rapprochent de celles que M. London obtint par le suc gastrique pur.

4° Mention spéciale est à faire de l'extrait de la muqueuse stomacale de l'âne, qui une action digestive présente bien plus prononcée, que celle de tous les autres animaux.

5° Quelle que soit l'espèce il n'est pas indifférent, pour la valeur digestive de l'extrait, le temps qui s'écoule de la mort de l'animal à la préparation de cet extrait ; toute action va s'affaiblissant progressivement jusqu'à s'anéantir après une période de 24 à 36 heures.

La respiration des tissus.

(Résumé critique et nouvelles expériences.)

Par M. le Dr. FILIPPO LUSSANA, assistant et privat-docent de Physiologie à Bologne (Italie).

SPALLANZANI a le premier observé le fait, que les fragments d'organes et de tissus détachés d'un animal vivant et enfermés dans un milieu limité d'air ou d'autre gaz émettent pendant un certain temps CO_2 et absorbent O_2 quand il y en a dans le milieu. Ce phénomène représente sans doute le résidu de la respiration interne des tissus. C'est donc un phénomène vital qui persiste pendant un certain temps dans les tissus détachés de l'animal. Mais cette interprétation a été beaucoup de fois combattue. HERMANN expliquait les échanges gazeux des fragments isolés des tissus avec le milieu (air, eau, ou sang) comme l'effet d'une putréfaction incipiente. Pour démontrer erronée cette explication, il suffit le fait que les échanges gazeux des tissus isolés sont très actifs dans les deux ou trois premières heures, mais qu'ils vont rapidement diminuant jusqu'à ce qu'après 24 heures ils se réduisent à des valeurs insignifiantes. Plus récemment on a avancé une autre hypothèse: que les échanges gazeux des tissus isolés dépendent de *l'autolyse*. On sait que dans les tissus isolés et dans leurs émulsions, par effet de plusieurs ferments protéolytiques, lipolytiques, glycolytiques qui se séparent des corps cellulaires et attaquent les composants du protoplasme, se présente une espèce d'autodigestion ou *d'autolyse*. Ces ferments, désormais largement étudiés, sont un produit des cellules vivantes, ils ont probablement une grande importance dans l'assimilation intracellulaire des matériaux nutritifs, ils n'attaquent pas la cellule vivante, mais dès qu'elle est morte ils réagissent sur elle en la décomposant. Tout en admettant que, au cours de l'autolyse, une formation de CO_2 et une fixation de O_2 puisse avoir lieu (ce qui n'est pas prouvé), ce n'est sûrement pas à l'autolyse que l'on peut attribuer les échanges gazeux des tissus isolés pendant les premières heures. En

effet l'autolyse court lentement, et dure même deux ou trois jours, et elle ne gagne le maximum de l'intensité qu'après plusieurs heures, tandis que les échanges gazeux sont très actifs dans les premières heures, *et ils diminuent déjà après la première heure*, comme il a été récemment prouvé par BATTELLI et STERN. Après la 10e ou 12e heure ils sont trascurables. Ajoutons que des substances qui n'empêchent pas les fermentations (ni par conséquent l'autolyse) suppriment presque complètement les échanges gazeux des tissus isolés. C'est le cas des fluorures, comme j'ai pu observer dans mon premier travail. Le phénomène découvert par SPALLANZANI est donc le résidu de l'activité respiratoire vitale des tissus. Après SPALLANZANI, la question fut traitée par LIEBIG et MATTEUCCI, mais les expériences plus importantes sont sans doute celles de P. BERT qui étudia l'influence de différents facteurs sur les échanges, qui établit une graduation de l'activité des échanges dans les différents tissus du même animal, et qui compara les échanges dans les animaux adultes et dans les nouveaux-nés. GRÉHANT et QUINQUAUD amplifièrent et perfectionnèrent les expériences de P. BERT, et en confirmèrent les résultats selon lesquels l'activité respiratoire respective des différents tissus est représentée par cette échelle décroissante : muscle, cœur, cerveau, foie, reins, rate, poumons, graisse, os, sang.

Une autre méthode pour étudier la respiration des tissus est celle qui fut mise en usage par CL. BERNARD pour étudier les variations des gaz du sang qui traverse les muscles pendant le repos et le travail. Selon cette méthode on fait circuler le sang dans un organe et on analyse la teneur en O_2 et en CO_2 avant et après avoir circulé. De cette façon on est sans doute plus proche des conditions physiologiques, mais pour avoir des résultats qui soient dignes de foi, il faut employer des grandes quantités de sang et arroser des territoires vasaux très étendus, ce qui rend difficile et quelquefois impossible d'exécuter des expériences comparatives sur le même animal et sur tous les organes. Cl. BERNARD a démontré que le muscle consume pendant le travail beaucoup plus d'O_2 et émet beaucoup plus de CO_2 que dans le repos ; ce fait avait été déjà en partie observé dans les pattes de grenouille par MATTEUCCI avec la méthode des tissus isolés. Plus tard MAX RUBNER avec la méthode de la circulation a étudié l'influence de la température sur la respiration des tissus, et VON FREY

démontra la valeur respective des échanges gazeux des organes abdominaux et des pattes postérieures du chien. Récemment BARCROFT en employant pour l'analyse des gaz la méthode de HALDANE, a pu avec des appareils convenables analyser même de très petites quantités de sang (2 cc.), ce qui lui a permis d'appliquer avec plus de commodité et d'exactitude la méthode de la circulation dans de petits organes. Selon BARCROFT, les résultats obtenus avec cette méthode ne peuvent pas être comparés à ceux obtenus avec la méthode des tissus isolés. Il s'agirait, selon BARCROFT, de deux phénomènes tout à fait différents : avec la circulation on étudierait les échanges gazeux des organes vivants, avec l'autre méthode on étudierait le pouvoir réducteur post-mortel des tissus. BARCROFT se base surtout sur le fait qu'avec la méthode de la circulation la valeur absolue des échanges gazeux du muscle résulte beaucoup plus petite que celle de quelques organes glandulaires (pancréas, reins, foie), tandis que dans les expériences de BERT, GRÉHANT et QUINQUAUD avec la méthode des tissus isolés, le tissu musculaire a un échange supérieur à celui de tous les autres tissus. Avec cette constatation BARCROFT entend prouver que les échanges gazeux des tissus isolés sont un phénomène post-mortel tout à fait distinct de la vraie respiration des tissus. Mais premièrement contre cette thèse conservent leur valeur les arguments et les faits déjà avancés contre la thèse de HERMANN, dont celle de BARCROFT n'est qu'une reproduction. En second lieu, la thèse perd tout appui si l'on observe que la constatation sur laquelle elle est fondée ne repose point sur des faits réels. BARCROFT n'a point tenu compte des recherches faites après celles de GRÉHANT et QUINQUAUD. En 1904 et 1905 je me suis occupé de l'argument en question et, en modifiant un peu la méthode usitée par BERT, GRÉHANT et QUINQUAUD, j'ai pu démontrer en de nombreuses expériences que (à poids égal) le tissu du foie morcelé, tenu pour 2—3 heures dans un milieu gazeux limité à la température de 38°, émet du CO_2 et absorbe du O_2 en une quantité beaucoup plus grande que le tissu musculaire. Les animaux employés par moi furent des cobayes et des lapins. En 1906 et 1907, BATTELLI et STERN publièrent une grande série de travaux très intéressants sur la question. Dans ces travaux, l'influence de plusieurs facteurs sur les échanges gazeux des tissus isolés est systématiquement étudiée. La

méthode est notablement perfectionnée parce que les tissus triturés sont plongés dans un ballon avec une quantité de liquide (sang, sérum, solution physiologique, eau) qui correspond à un tiers de la capacité du ballon. Ce dernier, fermé hermétiquement, est agité de façon très énergique, à l'aide d'un appareil d'agitation, pendant toute la durée de l'expérience. Les échanges gazeux entre tissu, liquide et gaz contenus dans le ballon sont ainsi de beaucoup facilités.

Avec cette méthode Battelli et Stern ont pu établir que la meilleure température pour les échanges gazeux des tissus est environ 40°, que l'intensité des échanges atteint son maximum dans la première heure qui suit la vivisection, et qu'elle diminue rapidement dans la troisième et la quatrième heure, que les échanges gazeux ont lieu également bien dans les solutions hypotoniques et dans l'eau distillée que dans la solution physiologique, tandis que les solutions hypertoniques qui dépassent 10—12% de ClNa, diminuent les échanges. Les échanges sont actifs soit en réaction neutre, soit en réaction légèrement acide, quoique la réaction légèrement alcaline soit plus favorable. Le liquide qui convient le mieux aux échanges est le sang ou le sérum de sang ; le sucre n'a point d'influence sensible. Le fait que j'avais observé et étudié précédemment, c'est-à-dire que le foie a un échange gazeux plus élevé que celui des muscles, a été confirmé dans ces recherches de Battelli et Stern pour ce qui regarde les animaux dont je me suis servi (cobayes, lapins). Le même fait a été constaté par Battelli et Stern chez les oiseaux, et je peux maintenant ajouter qu'il se manifeste aussi chez les rats.

Selon Battelli et Stern, cette prévalence des échanges du foie sur ceux du muscle n'existe pas pour le chien et le cheval, ou bien elle est négligeable. Mais le fait reste établi et démontré, et c'est que le prétendu désaccord entre les résultats des deux méthodes n'existe point.

Même en employant la méthode des tissus isolés, on peut démontrer parfaitement la prévalence de l'échange gazeux du tissu hépatique sur celui du tissu musculaire. Si dans les expériences de Gréhant et Quinquaud et encore plus dans celles de Bert on obtenait des résultats contraires, c'est que les échanges gazeux diminuant plus vite pour le foie que pour les muscles, dans ces expériences qui duraient plusieurs heures, l'échange des muscles était apparemment supérieur à

celui du foie. Les expériences de Battelli et Stern ont prouvé que la partie principale des échanges gazeux a lieu dans la première heure, et nous avons déjà dit qu' au contraire, les phénomènes d'autolyse se manifestent d'une façon sensible plus tard et augmentent pendant plusieures heures.

Nous avons vu que la prétendue contradiction entre les résultats des deux méthodes n'existe pas.

La doctrine qui voit dans les échanges gazeux des tissus isolés un phénomène post-mortel perd ainsi son dernier appui. Les échanges représentent au contraire un résidu de l'activité respiratoire vitale des tissus, et d'ailleurs cette explication est conforme aux lois biologiques générales, selon lesquelles on ne peut pas *a priori* accepter la supposition que dans les tissus vivisectionnés, l'activité respiratoire soit immédiatement supprimée. En effet, des fonctions moins générales, comme la contraction musculaire, ne sont pas supprimées à l'acte de la vivisection dans les tissus, mais elles durent longtemps après. La respiration des tissus persiste donc après la vivisection, quoique sa durée soit diverse selon les tissus. Mais je vais apporter encore quelques preuves à l'appui de la doctrine que nous soutenons. En étudiant la respiration des embryons et des animaux nouveaux-nés (mammifères et oiseaux) j'ai pu mettre en évidence le fait suivant: que'un peu avant la naissance les échanges gazeux augmentent très rapidement. Leur intensité dépasse bientòt celle des animaux adultes. Ensuite les échanges diminuent graduellement pendant les premiers jours de vie libre, jusqu'aux valeurs normales des adultes. *Or ce phénomène* dont il ne s'agit pas ici d'énumérer les explications probables, *se vérifie soit dans les tissus isolés, soit dans les embryons qui se développent en des conditions parfaitement physiologiques*. Nous avons dans ce fait une nouvelle preuve, dont on ne saurait discuter la valeur, pour retenir que les échanges gazeux des tissus isolés sont réellement leur respiration résiduelle. Un autre argument nous en est donné par les faits suivants. Battelli et Stern sont parvenus à isoler des tissus une substance soluble *qui ne fixe pas l'O_2*, mais qui fait augmenter l'absorption d'O_2 lorsqu'elle est ajoutée aux tissus. Dans les premières heures il suffit de peu de cette substance pour élever les échanges d'un tissu, mais après il faut en ajouter des quantités toujours plus grandes, pour avoir des effets toujours décroissants.

Il est donc indiscutable que cette substance se trouve dans les tissus vivants, qu'elle est produite par eux, qu'ils l'utilisent pour la respiration, et que pendant quelques heures elle garde son activité même dans les tissus isolés. La présence de cette substance dans les tissus isolés est donc un phénomène vital résiduel qui est lié aux phénomènes complétifs de la respiration. *Nous concluons donc que les échanges gazeux des tissus isolés sont un phénomène vital, c'est-à-dire qu'ils sont le résidu de la respiration des tissus dans l'animal vivant.*

Après les recherches que je viens de citer j'eus l'occasion d'en exécuter d'autres qui regardent l'influence des cathions métalliques sur la respiration des tissus isolés. Et récemment, continuant mes recherches, j'ai étudié l'influence de quelques produits de l'échange azoté de l'organisme animal sur la respiration des tissus isolés. J'ai l'honneur de pouvoir communiquer au Congrès les résultats obtenu avec *l'urée, l'acide urique* et *les urates.*

Les substances ont été toujours ajoutées à la solution physiologique (Cl Na 0,7%).

Uree. Cette substance est inactive jusqu'à la dose de 0,5%. A doses plus fortes elle diminue l'absorption de O_2 et l'émission de CO_2, ce qui est causé par l'augmentation de la pression osmotique, c'est-à-dire par un phénomène physico-chimique. L'urée agit de même soit sur les muscles que sur le foie.

Acide urique Ajouté en très petites doses que comporte sa solubilité (0,03—0,06%), il diminue fortement l'absorption de O_2 tandis que l'émission de CO_2 va en augmentant (de 20 à 30 cc pour 100 gr. de tissus). Ce fait est dû à un déplacement du CO_2 des composés labiles où il se trouve au sein des tissus et de leurs sucs. Nous pouvons dire que le CO_2 provient presque exclusivement des bicarbonés et carbonés alcalins, car le déplacement du CO_2 de ces composés en présence de l'acide urique a lieu à 40° même en des solutions pures dans l'eau distillée. Les résultats sont les mêmes pour le foie et les muscles.

Urates. Les urates de Na, K, NH_4 et Ca diminuent vis-à-vis du foie l'absorption de O_2 autant que l'émission de CO_2. Ce qui confirme que l'augmentation de CO_2 en présence de l'acide urique est due à un phénomène purement chimique.

Vis-à-vis des muscles, au contraire, l'urate de Na et l'urate

de K se démontrent inactifs tandis que l'urate de Ca diminue d'une façon marquée l'intensité de la respiration, et l'urate de NH_4 diminue les échanges d'une façon plus faible. Les urates ont été employés en doses correspondantes à la quantité d'acide urique employée précédemment. On a les mêmes phénomènes soit chez les mammifères que chez les oiseaux. *En concluant, nous pouvons dire que tandis que l'urée est un produit final de l'échange azoté inoffensif* pour la respiration des tissus (comme pour beaucoup d'autres phénomènes de l'organisme), *l'acide urique libre abaisse la capacité respiratoire des tissus. Quand il est lié au Na et au K il devient inoffensif pour les échanges gazeux des muscles, tandis qu'il continue d'exercer son action déprimante sur le foie. Les urates de Ca et de NH_4 exercent cette action même sur les muscles, mais moyennant le Ca et le NH_4.* En effet, dans les recherches sur l'influence des cathions métalliques vis-à-vis de la respiration des tissus, j'ai vérifié que le Calcium et l'Ammonium possèdent une force de dépression que ne possèdent point le Na et le K.

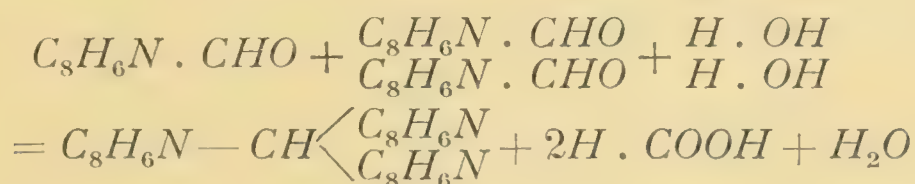
AUTEURS ET TRAVAUX CITÉS

Spallanzani. Mémoires sur la respiration. Genève, 1803. — Liebig. Arch. f. Anat. u. Physiol., 1850. — Matteucci. C. R. Ac. d. Sc. I, 42, 1856. — Bernard. Les liquides de l'organisme. La chaleur animale. Physiologie générale. — Bert. Leçons sur la physiologie de la respiration. — Hermann. Untersuchungen üb. d. Stoffwechsel der Muskeln. Berlin, 1867. — Rubner. Arch. f. A. u. Physiol. 38, 1883. — Frey. Ibid. 519 et 533, 1885. — Gréhant et Quinquaud. C. R. Ac. d. Sc. CVI, 1439. — Quinquaud. C. R. Soc. d. Biol. 28, 1890. — Lussana. Archivio di Fisiologia. II, 445, III, 113, 1905. — Battelli et Stern. Journ. d. Physiol. e. Path. gén., 1907, 1, 1907, 34, 1907, 410, 1907, 737. Arch. intern. de physiol. 1906—1907 (IV, 465.), 1907 (V, 275). C. R. Soc. d. Biol., 1906, 679 ; 1907, 1110. — Lussana. Bullet. Sc. Mediche. Bologna. Février 1907. — Barcroft. Ergebnisse der Physiologie. 1908.

Über eine neue Farbstoffklasse von biochemischer Bedeutung.

Von A. ELLINGER (Königsberg i. Pr.)

Das Tryptophan, der indolhaltige Komplex der Eiweisskörper, liefert bei Oxydation mit Eisenchlorid den β-Indolaldehyd. Dieser geht mit Säuren erhitzt in einen prachtvoll kristallisierenden, roten Farbstoff über, dessen genauere Untersuchung durch den Vortr. und Cl. Flamand ergab, dass es sich um den ersten Repräsentanten einer neuen Farbstoffklasse, der Triindylmethanfarbstoffe, handelt. Die Farbstoffbildung erfolgt unter Abspaltung von 2 Molekülen Ameisensäure aus 3 Mol. Indolaldehyd. Dabei tritt zunächst die Leukoverbindung auf, welche unter Salzbildung und Oxydation in der gleichen Weise, wie etwa bei der Entstehung des Fuchsin den Farbstoff liefert:



$$C_8H_6N \,.\, CHO + \begin{matrix} C_8H_6N \,.\, CHO \\ C_8H_6N \,.\, CHO \end{matrix} + \begin{matrix} H \,.\, OH \\ H \,.\, OH \end{matrix}$$

$$= C_8H_6N - CH\begin{matrix} \diagup C_8H_6N \\ \diagdown C_8H_6N \end{matrix} + 2H \,.\, COOH + H_2O$$

Der Farbstoff, welcher beim Erhitzen mit H_2SO_4 entsteht, besitzt die Formel $(C_{25}H_{17}N_3)_2$, $3H_2SO_4$, der beim Erhitzen mit HCl entstehende hat die Zusammensetzung $C_{25}H_{17}N_3$, HCl.

Die Farbstoffe sind also ganz analog den Triphenylmethanfarbstoffen, den Aurinen und Rosanilinen zusammengesetzt. Der Beweis für die Konstitution der neuen Farbstoffe konnte auf synthetischem Wege erbracht werden; denn sie bilden sich auch durch Erhitzen von Indol und Ameisensäure mit Säuren in einem Oxydationsmittel, und die Farbbase entsteht bei der Einwirkung von Chloroform und Kalilauge auf Indol.

Das äussere Ansehen, eine Reihe von Reaktionen und das spektrale Verhalten der Triindylmethanfarbstoffe, von welchen sich die verschiedensten Homologen und Derivate darstellen lassen, erinnert an zwei Harnfarbstoffe, deren Untersuchung

schon vielfach vergeblich in Angriff genommen wurde, des Uroroseins und des Skatolrotes. Die Untersuchungen über diese beiden Substanzen, welche von Herrn Prof. JAFFÉ (Skatolrot) und dem Vortr. und Dr. RIESSER im Königsberger Inst. f. med. Chemie ausgeführt werden, sind noch nicht abgeschlossen, lassen es aber wahrscheinlich erscheinen, dass beide zur neuen Farbstoffklasse gehören. Weiterhin dürfte die Auffindung des neuen Farbstofftypus auch in der Erforschung der Melanine zu neuen Fragestellungen führen.

La valeur de la rumination.

Par M. le Prof. FRANÇOIS CAPOBIANCO (Naples).

La rumination a été toujours envisagée sous un point de vue presque exclusivement mécanique: l'état de plénitude des réservoirs gastriques, la grossièreté des aliments et la réjection dans la bouche pour la deuxième mastication *(Wiederkauen)*. L'insalivation mérycique a été considérée à l'égard de l'action digestive de la diastase salivaire et dans le sens qu'elle rend la face interne des lèvres de la gouttière œsophagée humide et visqueuse.

Cependant, on sait que le rumen représente un réservoir fermentatif d'une importance extraordinaire par les continus et renaissants phénomènes de digestion provoqués par les ferments bactériens. Parmi ces fermentations, qui, en différent degré, aboutissent à la transformation de toute matière alimentaire, on doit spécialement rappeler l'hydrolyse de la cellulose parl' action de la cytase de *l'amylobacter*, seul ou en symbiose avec des autres micro-organismes.

En considérant cette digestion universelle et profonde, qui n'épargne aucune substance alimentaire, l'on pourrait se demander si le rôle de la diastase salivaire ne doit pas se placer au dernier rang vis-à-vis des puissants ferments bactériens qui opèrent dans la panse.

D'autre part, tous les auteurs ont été de l'opinion que la réaction du contenu de la panse était, physiologiquement, constamment alcaline et que seulement par exception ou par maladie elle aurait pu se présenter acide. Contrairement à cette conviction dominante, j'ai pu démontrer par des recherches déjà publiées *, que cette réaction *est presque constamment acide;* que l'alcalinité se montre à la hâte, pour un temps très fugace et que l'on réussit très difficilement à la constater.

* Sul la reazione del contenuto del rumine ed i suoi rapporti con la ruminazione. Rend. d. R. Accad. delle Scienze Fis. e Mat. Napoli, 1909.

J'ai démontré encore que le degré de cette acidité est à son minimum après une période plus ou moins longue d'abstinence; qu'il atteint son maximum après le repas au moment où survient la rumination, pouvant dans certains cas puis rejoindre le niveau de l'abstinence ou même quelquefois descendre au-dessous.

J'ai expliqué cette acidité par les processus mêmes de digestion qui ont lieu dans la panse. Les produits des fermentations opérées par l'action hydrolytique des ferments microbiens sont CO^2, CH_4, SH_2, H, Az, acide acétique, butyrique, propionique, valérianique, etc. et ils varient suivant l'activité fermentative, les périodes de la digestion, la nature et la quantité des matières alimentaires, la richesse et les espèces des micro-organismes présents.

Ces conditions et l'écoulement de la salive pendant la mastication, l'abstinence et la rumination expliquent les variations des degrés d'acidité et en illustrent les rapports avec les différents moments du fonctionnement du rumen.

Mais sur deux ordres de faits il faut principalement s'arrêter : *a)* que l'acidité atteint son maximum après le repas au commencement de la rumination ; *b)* qu'elle descend plus ou moins après la rumination et son degré est d'autant plus bas que la rumination a été plus longue et plus complète.

On voit donc que le rapport entre la rumination et l'acidité est évident et double : la première survient lorsque la seconde est à son maximum et agit en l'atténuant en degré variable.

C'est ce que l'on observen envisageant les phénomènes qui se passent spontanément ; mais j'ai réussi à établir expérimentalement ce rapport, qui, je crois, n'est pas seulement de coïncidence.

J'ai injecté à travers des fistules pratiquées sur le rumen des solutions acides et j'ai pu le voir survenir de la rumination chez des animaux qui étaient depuis plusieurs heures en abstinence ; j'ai, au contraire, empêché ou retardé la rumination en y injectant des solutions alcalines. Dans les recherches rappelées plus haut j'ai rapporté ces résultats et je reviendrai encore sur ce sujet dans une prochaine publication.

C'est ainsi que je me suis convaincu qu'on peut dominer en quelque sorte le phénomène de la rumination par des moyens chimiques bien simples, pourvu qu'on exalte ou affaiblit l'acidité du contenu de la panse.

Je crois qu'on peut assigner aussi à l'acidité de ce contenu une *valeur mérycique* et ne pas l'exclure dans la série des phénomènes qui opèrent la rumination.

Maintenant, si nous revenons aux fermentations qui ont lieu dans le rumen, nous devons reconnaître que les cytases bactériennes jouent leur rôle lorsque la réaction du milieu est neutre ou faiblement alcaline, ou encore très faiblement acide. Ce fut même la réaction du milieu favorable à leur action qui les a fait comparer aux ferments du suc pancréatique.

S'il en est ainsi, et puisque le contenu de la panse présente le maximum d'acidité après le repas, on en doit conclure que précisément au moment du rôle plus actif des microbes se déterminerait une cause inhibitrice, la réaction excessivement acide du milieu, laquelle à son tour n'est que la conséquence du travail digestif de ces microbes, qui fournit tant de produits acides. En d'autres termes, l'activité digestive trouverait dans ses produits mêmes les agents inhibiteurs de son essor et, sans doute, on devrait constater et reconnaître un empêchement physiologique dans la marche d'une fonction aussi importante.

Heureusement, nous pourrions dire, les parois de la panse ne sont pas insensibles à l'excès de l'acidité ; elles sont excitées et de cette stimulation naît le *reflexe mérycique*, qui provoque la réjection dans la bouche et une nouvelle et plus intime imprégnation de salive, c'est-à-dire d'un liquide qui peut bien jouer le rôle de neutraliser ou au moins d'atténuer l'acidité dans la panse, favorisant en même temps le processus de la digestion qui s'y accomplit.

A ce point de vue, il n'est pas sans intérêt de rappeler que d'après l'observation de Colin, confirmée par d'autres plus récents auteurs, ce seraient surtout les glandes parotides destinées à fournir la plus grande partie ou presque la totalité de la salive mérycique, et l'on sait que cette salive parotidienne est d'une limpidité presque égale à celle de l'eau, très fluide, avec réaction *constamment alcaline*.

Avant de conclure, je veux citer encore des faits. J'ai laissé au jeûne absolu des petits ruminants jusqu'à la mort, et à une période avancée d'abstinence, lorsqu'on n'était nullement autorisé à soupçonner la présence dans le rumen d'aliments grossiers capables d'ébranler et stimuler mécaniquement

la panse, j'ai vu survenir des mouvements ruminatoires qu'on aurait dans ces cas à rapporter plutôt à des conditions d'acidité totale exaltée qu'à des causes tout à fait mécaniques par aliments grossièrement ingérés. D'autre part, pour le mérycisme humain on a fait plusieurs hypothèses; mais dans les cas qu'on a examinés au point de vue du chymisme gastrique, on a rencontré ou hyperchlorhydrie (ALT) ou hypochlorhydrie (BOAS), qui, elle aussi, augmente l'acidité totale.

En conclusion, l'acidité du contenu du rumen peut avoir une vraie valeur mérycique et la rumination avec son abondante insalivation réussit à la neutralisation ou à l'atténuation de l'excès d'acide, permettant la digestion bactérienne normale, indispensable surtout pour la désintégration de la cellulose. Cela sans nier nullement les moments mécaniques, lorsqu'on peut les invoquer justement.

Zur Theorie der Hemmungen. Eine Hemmung des Atemzentrums des Frosches.

Von R. NIKOLAIDES. Aus dem physiologischen Institut der Universität zu Athen.

Nach der am meisten verbreiteten Anschauungsweise beruhen die Hemmungen auf einer durch den hemmenden Reiz hervorgerufenen Erregung der Assimilationsphase des Stoffwechsels. In jeder Nervenzelle laufen nämlich ständig nebeneinander zweierlei Stoffwechselorgänge ab, ein abbauender und ein aufbauender, Dissimilation und Assimilation. Der funktionelle Ausdruck der ersteren ist die Tätigkeit, der der letzteren die Ruhe der Zelle. Reize, welche die dissimilatorische Phase des Stoffwechsels hervorrufen oder steigern, wirken deshalb erregend, solche, welche die assimilatorische Phase erzeugen, hemmend.

Dieser Anschauungsweise gegenüber wird eine andere Ansicht aufgestellt, nach welcher die Hemmungen überhaupt auf Ermüdung und Erschöpfung zurückgeführt werden müssen. Durch den hemmenden Reiz entwickelt sich nach dieser Ansicht in den Zellen ein Refraktärstadium, ihre Erregbarkeit wird herabgesetzt oder vollständig vernichtet, so dass ein anderer Reiz auf sie wirkungslos bleibt.

Diese Ansicht wird von MAX VERWORN* vertreten und stützt sich auf folgende Beobachtung. An den Nervenzentren des Strychninfrosches sah VERWORN nach Erstickung durch Durchleiten O_2-freier *NaCl*-Lösung Unerregbarkeitspausen nach jeder Impulsentladung auftreten, welche er als Refraktärstadium bezeichnet. Diese Unerregbarkeitspausen werden auf Ermüdung und Erschöpfung zurückgeführt und aus dieser unter nicht normalen Bedingungen gemachten Beobachtung wird gefolgert, dass die Hemmungen überhaupt auf Arbeitslähmung beruhen.

* MAX VERWORN. Ermüdung, Erschöpfung und Erholung der nervösen Zentren des Rückenmarks. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Supplementband, 1900.

Dass das unter diesen nicht normalen Verhältnissen beobachtete Refraktärstadium durch Ermüdung und Erschöpfung herbeigeführt worden ist, halte ich für sehr wahrscheinlich. Dieses Refraktärstadium aber, welches durch Veränderung der lebendigen Substanz unter dem Einfluss langer Dauer oder hoher Intensität der einwirkenden Reize herbeigeführt wird, lässt sich dem an normalen und rhythmisch arbeitenden Organen vorkommenden Refraktärstadium, welches bei diesen periodenweise auftritt und einen sehr zweckmässigen Mechanismus der lebendigen Substanz darstellt, sehr schwer gleichstellen.

Das bei diesen Organen vorkommende Refraktärstadium ist wahrscheinlich nicht aus einer einheitlichen Ursache erklärlich. Der Herzmuskel z. B., welcher dem «Alles oder Nichts» Gesetze gehorcht, zeigt ein Refraktärstadium, welches auf eine bei der Systole stattfindende Erschöpfung des disponiblen Energievorrates zurückgeführt werden kann, der erneuert werden muss, ehe die folgende Reizung einen Erfolg haben kann, was mit ausserordentlicher Promptheit und Exaktheit geschieht. Die Nervenzentren dagegen, welche dem «Alles oder Nichts»-Gesetze nicht unterworfen sind, haben wahrscheinlich nicht alle ein Refraktärstadium, sondern nur diejenigen unter ihnen, welchen, wie dem Herzen, ein rhythmischer Charakter zukommt. Schon diese Tatsache zeigt, dass das Refraktärstadium bei ihnen einen wunderbaren durch Anpassung entwickelten Mechanismus darstellt, ohne welchen bei konstanter Reizung kein Rhythmus, sondern nur eine zwecklose tonische Kontraktion auftreten würde. Dieses Refraktärstadium kann nicht aus Erschöpfung erklärt werden, weil der vorausgegangene Reiz an diesen Zentren, welche, wie gesagt, nicht dem «Alles oder Nichts»-Gesetze unterworfen sind, nicht den gesamten Energievorrat, wie es beim Herzen der Fall ist, sondern nur einen kleinen Bruchteil desselben verbraucht hat. Infolgedessen sollten diese Zentren auf den folgenden Reiz reagiren und nicht refraktär bleiben. Zwar wird behauptet, dass das «Alles oder Nichts»-Gesetz auch für die Nervenzentren gilt. Seine Gültigkeit ist aber erschlossen aus Versuchen, bei welchen die Reflexerregbarkeit künstlich durch Strychnin, Kälte beeinflusst wurde.

Ergiebt sich schon aus dieser Betrachtung die Unzweckmässigkeit prinzipiell verschiedenartige Erscheinungen gleichzustellen, mit dem gleichen Namen zu benennen und sie aus

einer einheitlichen Ursache, d. h. aus Arbeitslähmung, zu erklären, so wachsen die Schwierigkeiten einer derartigen Erklärung bedeutend mehr, wenn wir den beständig stattfindenden hemmenden Einfluss einiger Zentren auf andere Zentren und Organe, zu welchen beständig auch erregende Reize zugeführt werden, in Betracht ziehen. Das Vaguszentrum z. B. wirkt beständig hemmend (regulierend) auf das Herz. Wie kann diese hemmende Wirkung, der sognannte Hemmungstonus des Vagus, aus Ermüdung erklärt werden? In den Vierhügeln existieren Hemmungszentren, welche beständig einen hemmenden Einfluss auf die in der Medulla oblongata existierende Atemzentren ausüben und zwar ein Hemmungszentrum in den vorderen Vierhügeln, welches auf das Zentrum der aktiven Exspiration hemmend wirkt, und ein Hemmungszentrum in den hinteren Vierhügeln, welches beständig auf das Inspirationszentrum hemmend wirkt. Wenn an einem Kaninchen oder an einem Hunde die Medulla oblongata von den hinteren Vierhügeln getrennt wird, so wird die Inspiration verlangsamt, wie nach Durchschneidung beider Vagi. Es gehen also von den hinteren Vierhügeln inspirationshemmende Impulse dem Atemzentrum in der Medulla oblongata zu, welche aber nicht, wie die der Vagi, sondern, wie die des Atemzetrums selbst automatisch ausgelöst werden. Denn die Durchschneidung sensibler Nerven hat keinen Einfluss auf den Erfolg der Operation.

Alle diese Hemmungen, welche Hemmungszentren auf andere Zentren und Organe ausüben, können nicht einheitlich aus Ermüdung und Erschöpfung erklärt werden. Die Hemmungszentren greifen durch die von ihnen ausgehenden Impulse tief in den Stoffwechsel der Organe, auf welche sie wirken, ein und regulieren ihre Tätigkeit entweder durch eine Wirkung auf die intramoleculare Bewegung der Atome, oder durch die mehr oder weniger starke Erregung eines Stoffwechselprozesses, welcher entgegengesetzt zu demjenigen ist, welchen in demselben Organe die erregenden Reize hervorrufen.

Das will ich durch die Analyse einer Hemmung, die ich am Atemzentrum des Frosches beobachtet und studiert habe, klar zu legen versuchen.

Den Vierhügeln der höheren Tiere entsprechen die Lobi optici der Amphibien. In den Lobi optici exstiert ein Hem-

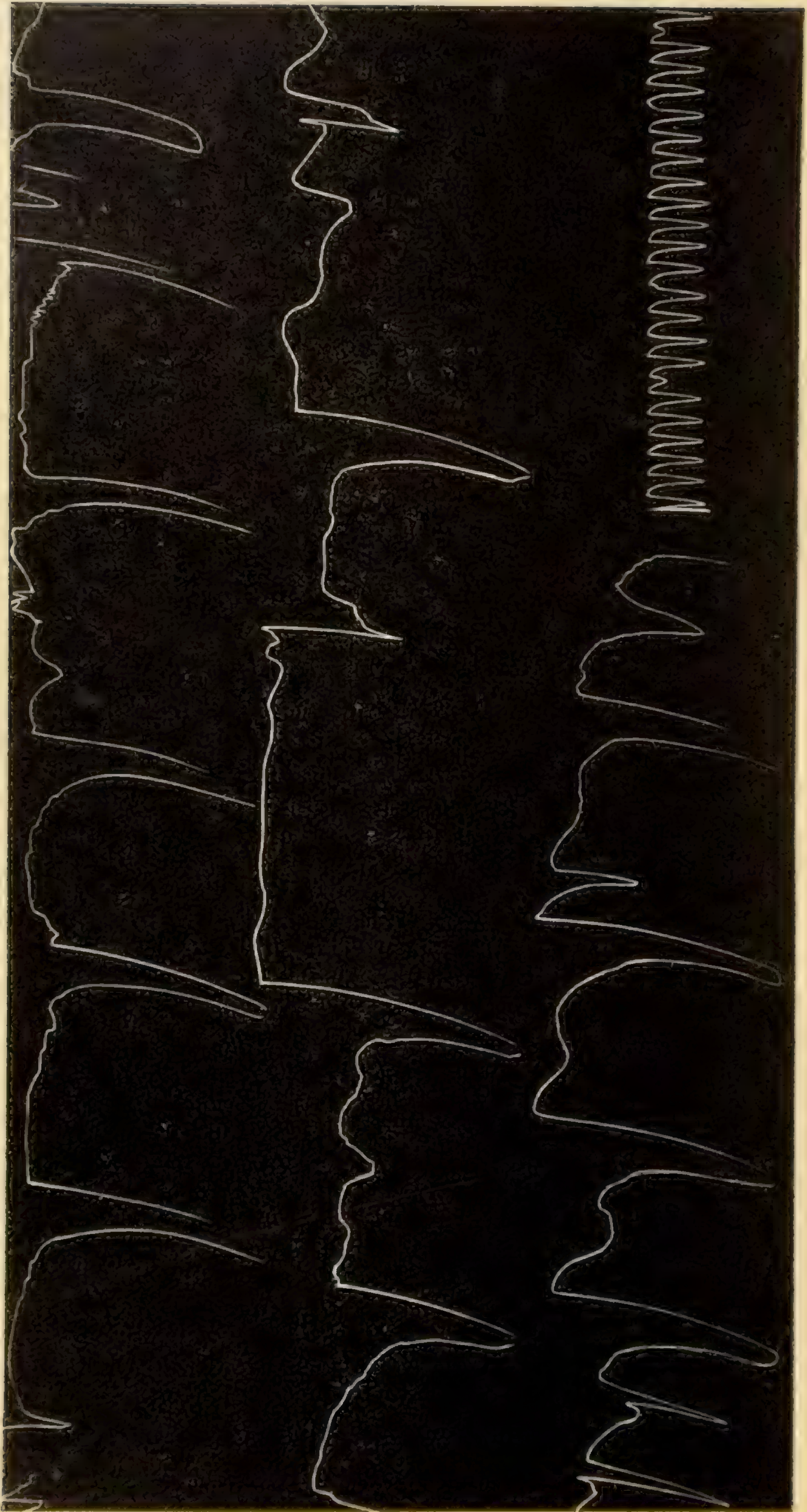


Fig. 1.

mungszentrum, welches auf das Atemzentrum einwirkt. Das zeigt sich erstens in der Verlangsamung der Atembewegungen und in der Vergrösserung der Amplitude derselben nach Trennung der Medulla oblongata von den Lobi optici (Fig. 1) und zweitens in den Folgen der Reizung der Lobi optici. Mag dieselbe chemisch, elektrisch, thermisch, mechanisch geschehen, das Resultat ist immer dasselbe: die Atembewegungen werden kleiner oder vollständig sistiert.

Die Bedingungen, unter denen diese Hemmung geschieht und die Art des Auftretens derselben scheint mir Licht auf den inneren Mechanismus der Hemmungen überhaupt zu werfen. Ich gehe deshalb auf die Analyse dieser Hemmung näher ein.

Wie ich in meiner Abhandlung über die Atembewegungen der Amphibien [1] gezeigt habe, werden die Atembewegungen beim Frosche reflektorisch unterhalten. Es sind hauptsächlich die Hautnerven und die Vagi, von welchen die Reizung des Atemzentrums ausgeht.

Die Tätigkeit des Atemzentrums kann, wie gesagt, stark herabgesetzt oder auf viele Minuten vollständig sistiert werden. Das geschieht am besten durch mechanische Reizung der zwischen Medulla oblongata und Grosshirn liegenden Teile des Froschhirnes und am sichersten und am deutlichsten durch Reizung der Lobi optici. Zu diesem Zweck werden zwei ganz feine Nadeln durch einen Kork hindurchgestochen. Man fasst dann den Kork mit Daumen und Zeigefinger und sticht die feinen Nadelspitzen in die frei präparierten Lobi optici ein. Sofort werden die Atembewegungen des Frosches, welche nach der von mir angegebenen Methode [2] registriert werden, viel kleiner oder vollständig sistiert (Fig. 2. u. 3.). Das erste geschieht wenn die Vagi erhalten sind. Das zweite wenn die Reizung der Lobi optici bei durchschnittenen Vagis geschieht. Nebst dem werden die Augen und die Nasenlöcher geschlossen und der Kopf nach unten geneigt. Nach Aufhören der Reizung, d. h. nach Herausnahme der Nadeln aus den Lobi optici dauert der Effekt noch einige Zeit fort. Dann aber erscheinen die Atembewegungen wieder.

[1] R. Nikolaides, Die Atembewegungen der Amphibien und ihre Registrierung. Zentralbl. f. Physiologie. Bd 22, p. 753, Febr. 1909.

[2] R. Nikolaides l. c.

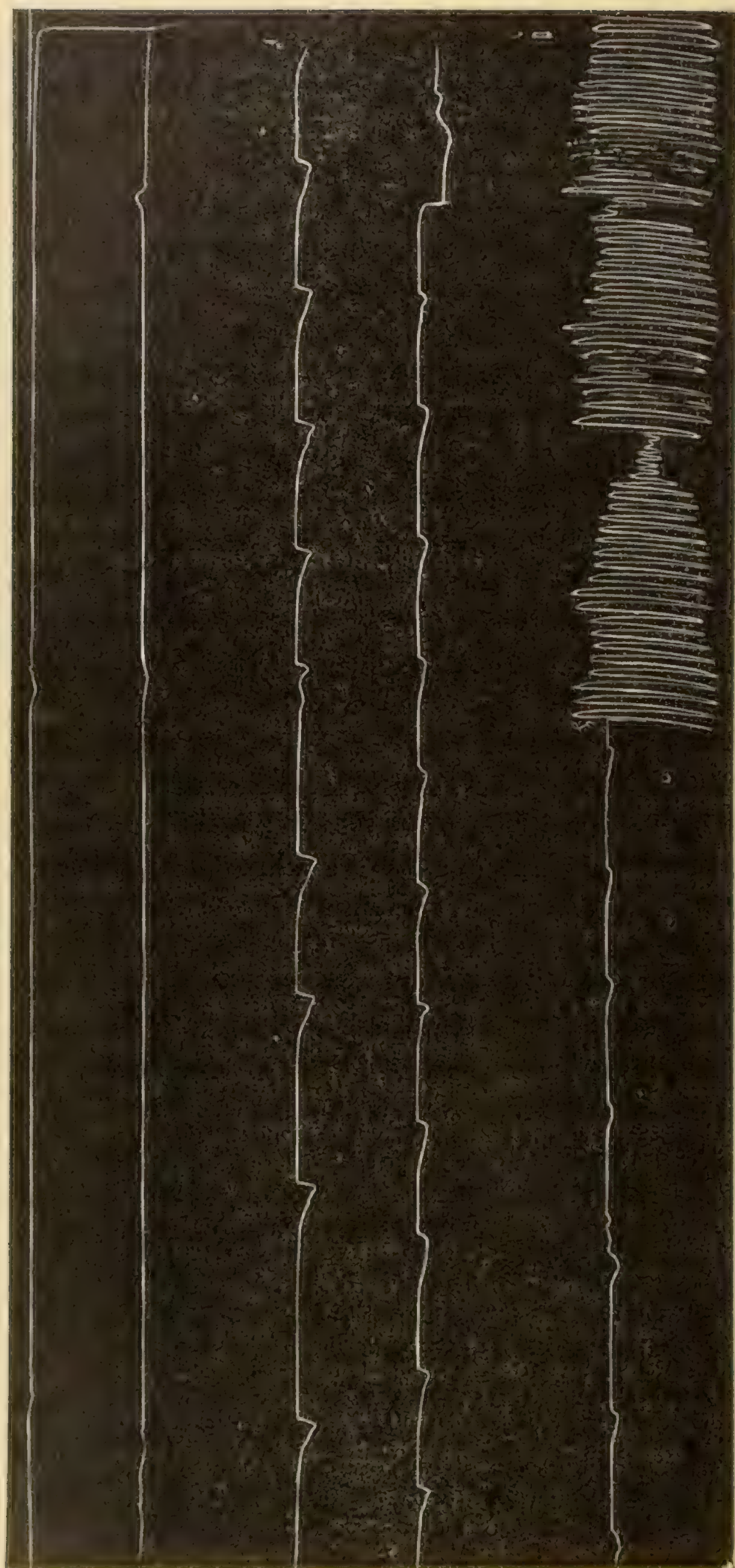


Fig. 2.

anfangs sind sie sehr klein, allmählig aber werden sie grösser und schliesslich erreichen sie die vor der Reizung vorhanden gewesene Frequenz und Amplitude. Manchmal erscheinen die Atembewegungen wieder, bevor der Reiz aufgehört hat d. h. bevor die Nadeln aus den Lobi optici herausgenommen worden sind. Das muss auf Ermüdung der Lobi optici und der von diesen ausgehenden Fasern zurückgeführt werden. Bei wiederholter Reizung der Lobi optici ist das Resultat nicht so prägnant wie bei der ersten Reizung, weil die Lobi optici durch das öftere Einstechen der Nadeln in dieselben stark geschädigt werden. Wenn während der Reizung der Lobi optici und der durch dieselbe hervorgerufenen Herabsetzung oder Sistierung der Atembewegungen die Medulla oblongata von den Lobi optici getrennt wird, erscheinen die Atembewegungen wieder, sie sind aber stark verändert. Ihre Frequenz ist kleiner und ihre Amplitude sehr gross. Der Art nach sind sie nur ventilierende Atembewegungen.

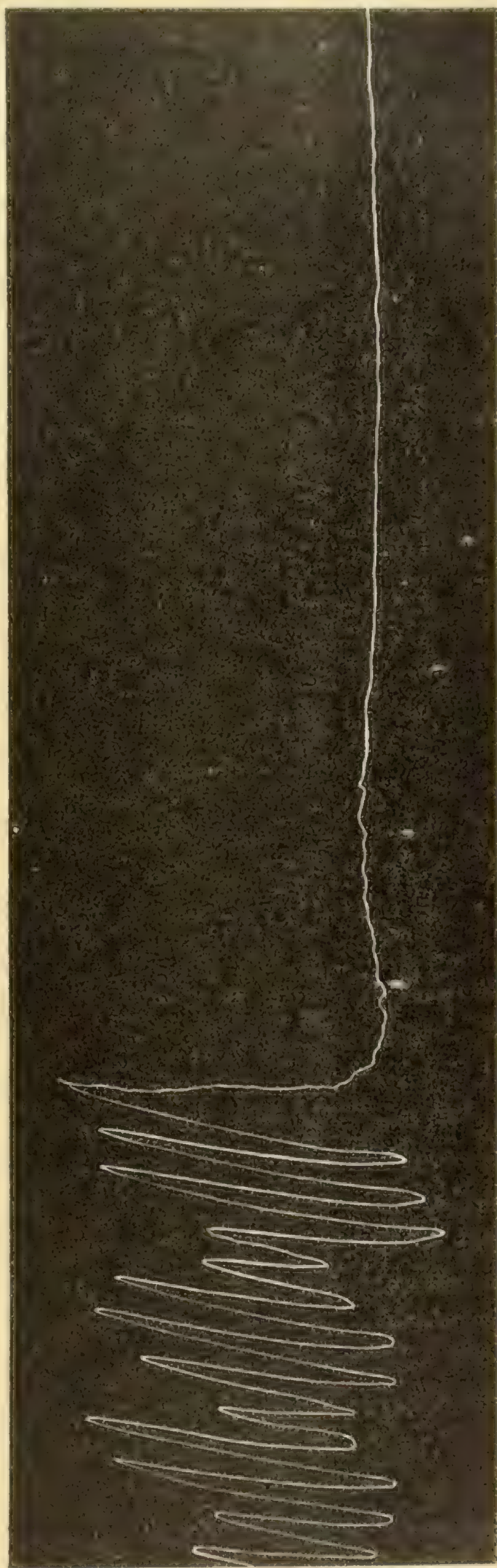


Fig. 3.

Die Reizung des zentralen Endes des durchschnittenen Vagus während der Sistierung der Atmung hat keinen Erfolg. Nur wenn der Strom stark wird, erscheint eine Kontraktion der Mund-

muskulatur. Es besteht also ein relatives Refraktärstadium. In den Lobi optici haben wir also ein Hemmungszentrum der Atmung, wie in den Vierhügeln der höheren Tieren, welchen die Lobi optici entsprechen, hemmende Zentren entdeckt worden sind,* deren Wirkung aber auf das Atemzentrum bei weitem hinter derjenigen, welche die Lobi optici auf das Atemzentrum ausüben, zurücksteht. Aber nicht nur von Reizen, welche direkt von den Lobi optici ausgehen, wird die Atmung gehemmt, sondern auch von Reizen, welche von der Peripherie ausgehen. Wenn man z. B. einen starken Wasserstrahl auf die Haut des Frosches fallen lässt, so sistiert meistenteils die Atmung. Das geschieht höchstwahrscheinlich unter Vermittelung der Lobi optici, welche fortwährend Anregungen von Seiten der Sinnesnerven empfangen. Hierher gehören wahrscheinlich auch die Fälle von vollständiger Atemlosigkeit, welche man mitunter an Fröschen beobachtet.

So kann also durch direkte oder reflektorische Erregung der Lobi optici die Lungenatmung vollständig sistiert werden. Die Atmung geschieht dann nur durch die Haut. Es kann sein, dass die Lungenatmung dann sistiert wird, wenn der Organismus durch die Hautatmung, welche beim Frosche viel grössere Bedeutung hat als die Lungenatmung, genügend mit Sauerstoff versehen und von Kohlensäure entlastet ist.

Das sind aber nur Vermutungen. Sei dem wie es wolle, Tatsache ist, dass die Atmung des Frosches durch direkte Reizung der Lobi optici oder reflektorisch gehemmt, d. h. seine Tätigkeit herabgesetzt oder vollständig sistiert wird. Es fragt sich nun wie erklärt sich diese Hemmung?

An eine Arbeitslähmung des Atemzentrums kann man hier nicht denken. Denn eine Ermüdung und Erschöpfung ist in dem Zentrum der Reizung der Lobi optici nicht vorausgegangen. Es besteht kein Mangel an Ernährungsmaterial und an Sauerstoff. Die Hautatmung dauert fort und versorgt das Blut mit Sauerstoff. Die Labilität der Biogenmoleküle leidet nicht und es findet keine Anhäufung von lähmenden Zerfallsprodukten statt, die wegen Sauerstoffmangels nicht durch Oxydation beseitigt werden können. Nur wenn eine Erschöpfung und Ermüdung im Atemzentrum vorausgegangen ist, kann

* R. Nikolaides, Zur Lehre von der zentralen Ateminnervation. Archiv f. (Anat u.) Physiol. 1905.

man durch reflektorische Reizung desselben eine Arbeitslähmung, ein unendliches Refraktärstadium, bekommen, sodass die Erregbarkeit nicht wieder hergestellt werden kann.

Dieser Zustand kommt an dem Atemzentrum eines Tieres z. B. eines Kaninchens bei der Narkose vor. Die Narkose vermindert die Tätigkeit des Atemzentrums, wie die eines Reflexzentrums. In diesem Zustande des Zentrums kann man nicht inspiratorische Wirkungen durch reflektorische Nervenreizung erzielen, auch nicht mehr durch die sonst so wirksame Reiznug des Vagus am Halse mit Induktionsschlägen. Man bekommt dann vielmehr nur noch eine Hemmung, eine Exspirationspause, mit den gleichen Reizen, die früher eine Inspiration machten. Bei also verminderter Erregbarkeit des Zentrums stört jeder Reiz die gerade ablaufende Erregung und vermindert oder vernichtet die Tätigkeit des Zentrums.

Ein solcher Zustand war auch in den Zentren des Strychninfrosches, an welchen Verworn die bei Erstickung durch Durchleiten O_2-freier $NaCl$-Lösung auftretenden Unerregbarkeitspausen beobachtet und sie als Refraktärstadium bezeichnet hat.

Diese wie die bei der Narkose am Atemzentrum auftretende exspiratorische Pause nach Reizung des Vagus sind an erschöpften Organen vorkommende Erscheinungen, zu deren Gleichstellung mit dem Refraktärstadium des Herzmuskels, welcher dem «Alles oder Nichts»-Gesetze gehorcht, sowie mit dem der rhythmisch arbeitenden Nervenzentren beim normalen Zustande derselben, man sich schwer entschliessen kann. Das Refraktärstadium der genannten Organe ist eine zweckvolle Einrichtung, welcher eine grosse biologische Bedeutung zukommt und durch welche die rhythmische Tätigkeit derselben garantiert wird. *Kein Rhythmus ohne refraktäre Periode.*

Da also in dem Atemzetrum des Frosches der Hemmung, welche die Reizung der Lobi optici hervorruft, keine Ermüdung vorausgegangen ist und unter normalen, den natürlichen Verhältnissen entsprechenden Bedingungen alle Organe schwer ermüden, so kann die Ermüdung nicht die Ursache der in Rede stehenden Hemmung sein. Und im allgemeinen scheint es nicht richtig zu sein überall, wo durch Interferenz zweier Reize ein Refraktärstadium entsteht, mag es an den Nervenzentren oder an peripheren Organen der

Fall sein, immer aus derselben Ursache prinzipiell verschiedene Erscheinungen erklären zu wollen.

Aus den schon beschriebenen Erscheinungen, welche nach Reizung der Lobi optici in dem Atemzentrum auftreten, können wir den Ablauf des in demselben sich abspielenden Lebensvorganges theoretisch konstruiren und aus demselben die Erklärung der Hemmung ableiten. In den Ganglienzellen des Atemzentrums interferiren nach der Reizung der Lobi optici zwei Reize mit einander und zwar der Reiz, welcher durch die Vagi zum Atemzentrum geleitet wird und reflektorisch die Atembewegungen auslöst, und der Reiz, welcher von den Lobi optici durch die mechanische Reizung derselben hervorgerufen wird und der auch als reflektorisch wirkender Reiz betrachtet werden kann. Der erste Reiz erregt höchst wahrscheinlich die Dissimilationsphase des Stoffwechsels und so entstehen die Atembewegungen. Bestünde die Wirkung des zweiten Reizes auch in einer Erregung der Dissimilationsphase des Stoffwechsels, so würden beide Reize vorausgesetzt, dass sie denselben Angriffspunkt im Atemzentrum haben, in demselben Sinne erregend wirken und das Resultat wäre wenigstens im Anfange eine Summation der Erregungen d. h. eine stärkere Kontraktion der Mundmuskulatur; in Folge dessen würde die Schreibfeder eine grössere nach oben laufende Kurve schreiben. Das ist aber nicht der Fall. Im Gegenteil, die Tätigkeit des Atemzentrums wird sofort stark herabgesetzt und das zeigt sich in den Atembewegungen, welche jetzt viel kleiner sind, ja manchmal in kaum sichtbaren kleinen Zacken bestehen. Daraus lässt sich entnehmen, dass zwischen den beiden Reizen ein Antagonismus besteht, d. h. beide Reize wirken in entgegengesetztem Sinne auf die lebendige Substanz, wie zwei Kräfte, welche in entgegengesetzter Richtung auf einen Punkt wirken. Denn wenn einer von den Reizen ausgeschaltet wird, prävaliert der andere. Wird der von den Vagi ausgehende Reiz durch Durchschneidung beider Vagi ausgeschaltet, so überwiegt der von den Lobi optici ausgehende Reiz und das Resultat ist eine vollständige Sistierung der Atembewegungen. Wird der von den Lobi optici ausgehende Reiz entfernt oder werden die Fasern, welche die Lobi optici mit dem Atemzentrum verbinden, ermüdet, so überwiegt der von den Vagi ausgehende Reiz und die Atembewegungen werden grösser und erreichen allmählig die vor der

Reizung der Lobi optici vorhanden gewesene Frequenz und Amplitude. Daraus folgt weiter, dass beide Reize auf dieselben kleinsten Teile der lebendigen Substanz wirken, in welchen nach der Ansicht von E. Hering * beide Prozesse des Stoffwechsels d. h. die Assimilation und Dissimilation zugleich stattfinden. Und da diese Reize Antagonisten sind, so besteht die Hemmung, welche durch den zweiten Reiz hervorgerufen wird, in der Entstehung eines antagonistischen Prozesses. Dieser kann entweder in einer assimilatorischen Erregung oder in einer dissimilatorischen Lähmung bestehen. Unter dissimilatorischer Lähmung verstehe ich *eine durch den hemmenden Reiz momentan hervorgerufene Verringerung der intramolekularen Bewegung im Biogenmolekül und eine Verhinderung oder Sistierung der Umlagerung und Vereinigung bestimmter Atomgruppen in demselben.* Alles dieses hat nichts mit der Arbeitslähmung zu tun, welche, wie gesagt, an ermüdeten und erschöpften Organen nach der Reizung derselben sich beobachten lässt. Mehr plausibel scheint das erstere zu sein, weil eigentlic hdie assimilatorische Erregung und nicht die dissimilatorische Lähmung einen entgegengesetzten Prozess zu der dissimilatorischen Erregung darstellt, und zweitens weil mitunter während der Sistierung der Atmung starke Zacken, d. h. ventilierende Atembewegungen ausbrechen, welche nicht auf eine Lähmung der Dissimilation, sondern auf eine Erregung derselben hindeuten, welche aber von der viel stärkeren assimilatorischen Erregung überwogen wird.

Der hier sich abspielende Lebensvorgang lässt sich folgenderweise zurecht legen. Vor der Reizung der Lobi optici findet nämlich eine dissimilatorische Erregung der lebendigen Substanz des Atemzentrums statt, der Kohlenstoff des Eiweissmoleküls wird abgespaltet. Nach der Reizung der Lobi optici ändert sich der Stoffwechselprocess. Das Eiweissmolekül spaltet weniger oder gar nicht Kohlenstoff ab und nimmt mehr Kohlenstoff auf. Daraus erklärt sich die Abnahme oder Sistierung der Atembewegungen viel natürlicher als durch die Annahme einer Lähmung der Dissimilationsphase. Aus einer solchen durch den hemmenden Reiz hervorgerufenen Umwandlung des Stoffwechselprozesses lässt sich viel leichter

* E. Hering, Zur Theorie der Vorgänge in der lebendigen Substanz. Lotos, Bd. 19, 1888.

das Refraktärstadium an den Nervenzentren, welche dem «Alles oder Nichts»-Gesetze nicht unterworfen sind, erklären.

Durch die Analyse dieser Hemmung lässt sich mit an Gewissheit grenzender Wahrscheinlichkeit der Schluss ziehen, dass die Hemmungen in unter normalen Verhältnissen befindlichen Zentren und Organen entweder auf einer Verringerung des Umsatzes im Biogenmolekül, d. h. auf einer dissimilatorischen Lähmung, welche in dem Sinne, in dem ich sie verstehe, die momentane Ensttehung einer Ermüdung und Erschöpfung ausschliesst, oder auf einer assimilatorischen Erregung beruhen können.

Diese Prozesse finden wahrscheinlich mehr oder weniger stark stets statt in Organen, welche, wie das Herz, das Atemzentrum u. a. unter dem Einfluss hemmender Zentren sich befinden. Durch die künstliche Reizung der hemmenden Zentren werden diese im normalen Zustande regulatorisch wirkenden Prozesse übertrieben und so entsteht auf Kosten der dissimilatorischen Erregung eine Herabsetzung oder vollständige Sistierung der Tätigkeit eines Organs d. h. eine Hemmung.

Zur Frage über die Spezialisierung der bedingten Ton reflexe beim Hunde.

Von G. SNEGIREFF (St.-Petersburg).

Bevor ich zu meiner Untersuchung übergehe, werde ich mir erlauben die Hauptzüge der Lehre von den bedingten Reflexen zu wiederholen.

Was soll eigentlich ein bedingter Reflex sein?

Der Begriff vom bedingten Reflexe wurde von Prof. PAWLOW in die Wissenschaft eingeführt.

Vor 6 Jahren hatte Prof. PAWLOW die Ehre die zum Madrider Kongresse versammelten Ärzte mit dem neuen Gebiete der Physiologie — mit der Lehre von den bedingten Reflexen — bekannt zu machen.

Unter einem bedingten — speziell unter einem Speichel-Reflexe, verstehen wir solch' ein Phänomen, wenn — bei gewissen Bedingungen — irgend ein Sinneseindruck (welcher normal keine Speichel-Absonderung hervorruft) als Reiz für die Speicheldrüsen wirkt. Jetzt wissen wir, dass jedes beliebige Phänomen der äusseren Welt ein Erreger der Tätigkeit der Speicheldrüsen werden kann.

Um das zu bekommen, müssen wir den ausgewählten Sinneseindruck mehrmals mit dem unbedingten Speichelreflex mitwirken lassen. Der unbedingte Reflex, — wie wir wissen — entsteht dann, wenn man den Hund füttert, oder wenn ihm mit Gewalt etwas ins Maul gebracht wird. (Eingiessen von Salzsäure HCl, Sodalösung u. s. w.)

Wenn eine genügende Anzahl von solchen Zusammenwirkungen stattgefunden hat, so fängt das von uns gewählte äussere Phänomen an, wenn wir ihn auch ganz allein, das heisst ohne gleichzeitiger Fütterung, resp. ohne Eingiessung ins Maul wirken lassen, von sich selbst die Speichelabsonderung hervorzurufen.

Also, „wenn wir durch einen von uns beliebig ausgewählten Sinneseindruck, resp. irgend einen Ton, einen Geruch,

einen Hautreiz, eine Lichtfigur, eine Speichelabsonderung bekommen, so haben wir es mit einem bedingten Reflex zu tun.

Eben solche bedingten Reflexe können auch in anderen Gebieten, zum Beispiel im Gebiete der Muskulatur ausgelöst werden.

Doch hat sich Prof. Pawlow bist jetzt nur auf die Untersuchung der bedingten Speichel reflexe beschränkt.

Jetzt werde ich kurz die Hauptgesetze der bedingten Reflexe nennen. Diese Gesetze sind:

1. Die Entstehung des bedingten Reflexes,
2. Die Vernichtung, resp. die Auslöschung,
3. Die Wiederherstellung,
4. Die Hemmung,
5. Die innere Hemmung,
6. Die Hemmung der Hemmung.

Alle bis jetzt erschienenen Arbeiten können in zwei Gruppen geteilt werden: *A)* Die Erforschung der Eigenschaften der bedingten Reflexe bei einem normalen Hunde und *B)* beim Hunde mit partieller Resektion der Grosshirnrinde.

Zu den ersten gehören die Arbeiten von Tolotchinoff, Babkin, Zawadsky, Orbeli, Zeliony u. s. w., zu den anderen die Arbeiten von Tichomiroff, Toropoff, Makowsky, Elliason u. s. w. Nachdem man die Haupteigenschaften und Gesetze der bedingten Speichel reflexe erforscht hat, ist man zur Untersuchung derselben Reflexe in der Sphäre der einzelnen Sinnesgebiete (das heisst die Reflexe vom Auge, von der Nase, vom Ohre, von der Haut u. s. w.) übergegangen. Und da wurden wieder die Hauptgesetze der Reflexe erforscht und bestätigt.

Unter den vielen Fragen, an denen das neue Gebiet so reich ist, kommt in erster Reihe die Frage von der *Specialisierung* der bedingten Reflexe vor. Die Bedeutung dieses Wortes ist folgende. Wenn wir irgend einen bedingten Reflex gebildet haben, z. B. auf einen Ton, so entsteht gleich die Frage, ob die Nebentöne auch eine Speichelabsonderung hervorrufen können.

Der erste Arbeiter auf dem Gebiete der Ton reflexe, Dr. Zeliony, hat gezeigt, dass es in der Tat noch Neben-Reflexe gibt, d. h. dass die Nebentöne auch eine speichelabsondernde Wirkung haben; doch ist diese Wirkung nicht so stark, wie die des Grundtones. Und Dr. Elliassen kam

zum Schlusse, dass die Wirkung der Nebentöne sich nur auf 10 bis 11 Nebentöne ausdehnen kann.

Nun ist es zu entscheiden, ob es möglich sei den bedingten Reflex nur durch den Grundton auszulösen. In der Tat wurde es erwiesen, dass die Wirkung der Neben-Reflexe beschränkt werden kann. Und es gelang Dr. ZELIONY die Grenze dieser Wirkung bis zu einem 1/4 Tone zu verengen, so, dass der Nachbarton, der um einen 1/4 Ton höher war als der Grundton, schon keine Speichelabsonderung hervorrief.

Diese Differenzierung oder Spezialisierung (wie dieses Phänomen im PAWLOWschen Laboratorium genannt wird) wird dadurch erreicht, dass man jeden Tag ausser dem Grundtone auch die Nebentöne wirken lässt, doch ohne sie zu verstärken, das heisst ohne sie mit dem unbedingten Speichelreflexe zusammenfallen zu lassen. Und in dieser Weise werden die Nebenreflexe *ausgelöscht*, das heisst sie verlieren ihre speichelabsondernde Wirkung.

So wird die *Spezialisierung* der bedingten Reflexe ausgearbeitet. Wie eng man die Grenze der Nebenreflexe machen kann, hängt von der *Individualität* des Hundes ab. Bei einigen Hunden erstreckt sich diese Grenze bis einen 1/4 Ton, bei anderen bis 1—2 Tönen.

Die Zeit, in welcher man diese Differenzierung erreichen kann, beruht nur teilweise auf der Individualität des Hundes, weil wir hier auch mit der Geschicklichkeit des Experimentators zu tun haben. Die Methode vermittelst der man diese Spezialisierung erreicht, ist immer dieselbe: das ist, wie gesagt, die Auslöschung der Neben-Reflexe.

Doch der Fall des Dr. ZELIONY, wo er sehr schnell diese Spezialisierung erreicht hat, sowie die Beobachtungen anderer Forscher, wo sie keine Nebenreflexe bekommen konnten, zwang uns speziell die Frage zu untersuchen, ob nicht die Spezialisierung des bedingten Reflexes in manchen Fällen primär ist, oder ob sie immer sekundär sei. Doch gelangt man zu dieser Spezialisierung nicht durch das Auslöschen der Nebenreflexe, sondern auf einem anderen Wege.

Was soll denn dieser andere Weg sein? Kann man vielleicht diese Spezialisierung bloss durch die stätige Wiederholung des Grundreflexes erreichen?

Die Aufgabe also, welche mir Prof. PAWLOW vorgeschla-

gen hat, war einen Versuch zu machen dieses Problem zu lösen.

Unsere Untersuchung sollte bloss im Gebiete der Tonreflexe stattfinden.

Um dieses Problem zu lösen, sollte man :

1. einen bestimmten Ton-Reflex bilden,
2. denselben täglich mehrmals wiederholen und verstärken,
3. sobald wir den Reflex ausgebildet haben, sogleich die Probe mit den Nebentönen anfangen, ohne sie zu verstärken ; die Probe der Nebentöne sollte von den am weitesten entfernten Tönen angefangen werden und sich mit jeder Probe dem Grundtone annähern.

Eine der wesentlichsten Bedingungen der Untersuchung war nämlich die, dass man diese Proben der Nebentöne möglichst von einander zeitlich getrennt ausführe, sonst würden wir eine künstliche Auslöschung der Nebenreflexe erhalten, was unserer Aufgabe gerade widersprach.

Unsere Versuche wurden an zwei Hunden : «Donau» nnd «Nowy» angestellt.

Beim ersten Hunde bildeten wir einen Reflex auf einen Orgel-Ton mit 900 Schwingungen. Der Laut dieses Orgelrohres traf mit der Fütterung des Hundes mit Fleischpulver zusammen. (So gebildete Reflexe werden im Pawlowschen Laboratorium kurz Pulver-Reflexe genannt, diejenigen aber mit Salzsäure gebildeten Säure-Reflexe).

Der Reflex fing an sich nach 30 Wiederholungen zu bilden.

Man beobachtete die Speichelabsonderung von 2 Drüsen : Glandula submaxillaris und Glandula parotis. Nach 32 Verstärkungen sonderte die Glandula Parotis während 1' Zeit schon 6 Tropfen ab, und die Glandula submaxillaris 3 Tropfen.

Der erste Versuch wurde nach 34 Verstärkungen ausgeführt. Die Ausführung der Versuche fand grösstenteils in der Gegenwart von Prof. Pawlow statt. Statt des gewöhnlichen Grundtones wurde ein Ton 14,500 Schwingungen der Galtonschen Pfeife angewandt. Dieser Ton rief einen deutlichen Reflex hervor. Dieser Versuch zeigte uns also, dass der Reflex kein spezialisierter war, im Gegenteile, er war generalisiert und es lag keine Differenzierung vor. Da der Reflex sehr deutlich war, so entschieden wir uns einen Versuch mit einem noch mehr entfernten Tone auszuführen und nach 2 Tagen

versuchten wir einen Ton von 30,000 Schwingungen. Und dieser Ton rief auch einen deutlichen Reflex hervor. Weiter nach 67 Verstärkungen, versuchten wir wieder den Ton von 15,000 Schwingungen. Der Reflex war unbedeutend: die Parotis sonderte 3 Tropfen ab und die Submaxillaris einen ½ Tropfen, während normaler Weise jede Drüse 9 bis 10 Tropfen absonderte.

Da die Einengung des Reflexes unzweifelhaft war, so gingen wir nach 83 Verstärkungen zur Probe des Tones von 8000 Schwingungen über; und hier fehlte der Reflex.

So war die Art und Weise unserer Arbeit.

Jeden Tag verstärkten wir unseren Grundton um 5 bis 8 Male und nach einer bedeutenden Zwischenzeit, während welcher der Reflex sich verstärkte, versuchten wir die Nebentöne, indem wir jedesmal die Zahl der Schwingungen verminderten, nachdem wir auf diesen Nebenton keinen Reflex bekamen.

In dieser Weise arbeitend gelang es uns, nach 332 Verstärkungen, wie man aus den Tabellen sehen kann, unseren Reflex bis auf 1200 Schwingungen zu spezialisieren, was eine Differenz von 2½ Tönen macht.

Nachdem wir diese Beschränkung des Reflexes erreicht haben, setzten wir unsere Arbeit fort, aber trotzdem wir über 100 Verstärkungen wiederholt hatten, verschwand der Reflex auf den Nebenton von 1012 Schwingungen nicht.

Die Speichelabsonderung, welche er hervorrief, war ebenso gross wie die des Grundtones.

Die Untersuchung, welche mit dem zweiten Hunde ausgeführt wurde, ging in derselben Weise, doch wurde der Grund-Reflex auf den Ton von 30,000 Schwingungen ausgebildet. Der Reflex entstand nach der 40-ten Verstärkung.

Der erste Nebenton, den wir versuchten, hatte nur 50 Schwingungen. Und auch dieser Ton hatte eine Speichel absondernde Wirkung.

Auf der Tabelle 2. können Sie die ganze Reihe der Versuche übersehen.

Unsere Antwort auf die früher gestellte Frage wird also die folgende sein: 1. Im Gebiete der bedingten Tonreflexe ist die Specialisierung eine sekundäre Erscheinung; 2. als Reflexerreger wirken nicht nur die ersten 10—11 Nebentöne, sondern auch diejenigen, welche von 6 bis 7 Oktaven vom Grundtöne entfernt sind; 3. eine grosse Rolle spielt im Prozesse

der Spezialisierung, auch selbst die öftere Wiederholung des Grundtones mit seiner gleichzeitigen Verstärkung.

No 1. **Hund «Donau»**

Verstärkung	Versuche	Schwingungen	
30	Bildung des Reflexes		
34	1	14,500	+
42	2	30,000	+
51	3	30,000	—
67	4	15,000	—
83	5	8,000	—
96	6	8,000	—
119	7	4,000	+
127	8	4,000	—
137	9	2,600	+
188	10	2,600	—
192	11	2,000	+
212	12	2,000	—
261	13	1.500	+
301	14	1,500	?
312	15	1,500	—
332	16	1,200	—
343	17	1,012	+
436	18	1,012	+
481	19	1,012	+
529	20	1,012	+

+ = Positives Resultat = deutlicher Reflex.
— = Negatives Resultat = kein R. oder von unbedeutender Grösse.
? = Zweifelhaft.

No 2. **Hund «Nowy»**

Verstärkung	Versuche	Schwingungen	
40	Bildung des Reflexes		
48	1	50	+
67	2	100	?
93	3	200	+
114	4	200	—
121	5	400	—

Verstärkung	Versuche	Schwingungen	
145	6	900	+
192	7	900	+
214	8	900	—
223	9	2,600	—
239	10	5,000	+
279	11	5,000	—
293	12	5,000	—
303	13	10,000	+
343	14	10,000	—
353	15	20,000	+

\+ = Deutlicher Reflex.
— = Kein R. oder von unbedeutender Grösse.
? = Zweifelhafter Reflex.

Hypothèse pour expliquer le fonctionnement des éléments nerveux

Par M. le Professeur BRUNO LOBO (Rio de Janeiro).

Les nombreuses hypothèses interprétatives des fonctions nerveuses, formulées quand nous connaissions à peine la morphologie des cellules nerveuses, sont en complet désaccord avec les récentes constatations histo-physiologiques.

C'est ainsi que les hypothèses *de l'amiboïsme nerveux, de l'hypertrophie fonctionnelle, de l'interruption par moyen de la nevroglie, de l'inhibition toxique*, etc., etc., imaginées quand seulement la silhouette des cellules nerveuses était connue, ont été abandonnées par leurs auteurs mêmes.

Après les récentes découvertes — non seulement recherchant des éléments en de nombreuses vérifications personnelles et de mon collaborateur Gaspar Vianna, mais aussi en nous appuyant sur des publications de neurologistes accomplis, — nous avons formulé une hypothèse qui est une vraie interprétation physiologique basée sur l'histo-physiologie normale et pathologique des éléments nerveux.

Nous commencerons en nous référant à un certain nombre de dispositions et de modalités structurales desquelles dépend la bonne compréhension de notre pensée ; ceci étant fait sous la forme depropositions, nous résumerons à la fin notre thèse :

a) Nous avons parlé plusieurs fois d'un *élément nerveux*. Nous ne parlons pas de *l'unité anatomique*, mais de *l'élément nerveux, unité physiologique, formé par un corps cellulaire, par un ou plusieurs prolongements protoplasmiques et par la fibre nerveuse avec laquelle le corps cellulaire est en continuité par le moyen du cylindre-axe.*

b) *Dans l'élément nerveux existe un appareil réticulo-fibrillaire formé par les neurofibrilles, parfaitement continu, qui se prolonge dans toutes ses parties, ayant des ramifications jusque dans les plus délicates divisions, constituant un système de filaments très grêles, de délicats*

fils, tantôt anastomosés formant un réticule, tantôt indépendants.

c) *Nous pensons* — d'accord avec la plupart des neurologistes basés non seulement sur la morphologie, disposition structurale, continuité dans toutes les parties de l'élément nerveux, situation et constance, mais aussi sur les variations observées dans les divers états physio-pathologiques — *que l'appareil neurofibrillaire représente la voie par où se fait la conduction de l'influx nerveux.*

d) *Dans la surface du corps cellulaire et des prolongements protoplasmiques il y a un grand nombre de terminaisons neurofibrillaires provenant d'un autre élément nerveux* (boutons et pieds terminaux d'Auerbach, en corbeilles, en griffes, en fibres grimpantes, en terminaisons variqueuses, etc, etc) *adhérant fortement à la membrane.*

e) *L'association de deux ou de plusieurs éléments nerveux dans le même acte nerveux est établi d'un côté par le réticule neuro-fibrillaire intra-cellulaire et de l'autre par les terminaisons péri-cellulaires.*

f) *Etant jusqu'ici impossible de démontrer que les terminaisons péri-cellulaires se continuent dans le réticule neuro-fibrillaire intra-cellulaire, nous sommes obligés à admettre que l'influx nerveux peut se transposer la petite distance, qui existe entre celui-ci et celles-là, distance représentée à peine par l'épaisseur de la membrane et par une mince couche protoplasmique.*

g) L'appareil réticulo-fibrillaire présente une grande variation morphologique dans les différents états fonctionnels, étant possible de conclure :

Primo: Quand l'élément nerveux est en activité, les neurofibrilles se présentent minces, parsemées par les corps cellulaires et anastomosées.

Secundo: Quand il y a hyp-activité (sommeil, froid, inanition, fatigue, etc., etc.), les neurofibrilles se présentent condensées, leur nombre diminue et les anastomoses disparaissent s'éloignant de la surface de la cellule et par conséquent des terminaisons péri-cellulaires.

HYPOTHÈSE

Ces propositions basiques étant formulées, nous passons à exposer notre hypothèse.

Nous croyons que les mutations physiologiques de l'élément nerveux sont intimement liées aux variations morphologique du réticule neuro-fibrillaire.

La conduction de l'influx nerveux s'opère par les neuro-fibrilles. *Pour expliquer l'association de deux ou plusieurs éléments nerveux contribuant à l'exécution du même acte fonctionnel, nous sommes forcés*, du moment que nous ne donnons pas comme prouvée la continuité du réticule neuro-fibrillaire des diverses cellules, *à admettre que l'influx nerveux, en passant d'un élément à l'autre, au moment de passer de la terminaison péricellulaire au réseau neuro-fibrillaire intra-cellulaire, transpose une petite zone constituée par la membrane cellulaire et par une mince couche protoplasmique.* Quand l'élément nerveux est en franche activité, la distance que l'influx nerveux transpose est réduite au minimum. Quand l'élément nerveux tombe en hypo-activité, ce qui arrive pendant le sommeil hibernal, par exemple, cet espace est augmenté grâce à l'éloignement des neuro-fibrilles intra-cellulaires de la surface cellulaire, lesquelles se condensent, diminuent en nombre et perdent leurs anastomoses.

A cause de l'augmentention de la distance existant entre les terminaisons péri-cellulaires et le réticule intra-cellulaire, l'influx nerveux ne peut pas passer, et n'existant pas l'association l'élément nerveux se présente en repos. On doit croire que la rupture des anastomoses contribue beaucoup à perturber l'association des éléments nerveux.

CONCLUSION

Il y a activité quand les neuro-fibrilles, nombreuses et minces, riches en anastomoses, s'étendent sur toute l'étendue du corps cellulaire et des prolongements protoplasmiques, s'approchant pourtant des terminaisons péri-cellulaires, comme il a été vérifié dans le système nerveux des animaux en pleine activité fonctionnelle.

Il y a hypo-activite quand les neuro-fibrilles du corps cellulaire et des dendrites s'éloignent des terminaisons péri-cellulaires à cause non seulement de la condensation qu'elles éprouvent, mais aussi par la diminution en nombre, augmentant par ce moyen la distance existant entre l'appareil neuro-fibrillaire intra-cellulaire et les terminaisons péri-cellulaires,

étant impossible à l'influx nerveux de transposer l'espace ainsi augmenté, fait encore compliqué par la rupture des anastomoses des neuro-fibrilles intra-cellulaires.

*

Par ce mécanisme nous pouvons interpréter toutes les fonctions nerveuses, ainsi que nous faisions, avec l'hypothèse de l'amiboïsme nerveux ; il reste cependant la différence que notre hypothèse n'est pas appuyée sur des présomptions mais sur des conclusions qui sont adoptées, il y a longtemps, par les plus éminents maîtres de la neurologie.

Neue Anwendungen der Stereoskopie.

Von EIJKMANN (Scheveningen).

Unter der Polyphanie beschreibt der Redner ein Verfahren, auf einer Platte nicht, wie üblich, nur zwei stereoskopische Halbbilder eines Gegenstandes aufzunehmen, sondern drei (Triphanie) oder vier (Tetraphanie) und so weiter. Im Allgemeinen müssen die Projektionszentren eine regelmässige Figur bilden (Dreieck, Quadrat usw.). Es stellt sich heraus, dass die stereoskopischen Details viel besser hervortreten und dies gilt sowohl für Röntgen- als gewöhnliche Aufnahmen.

Weiter beschreibt und demonstriert er seine neue Methode, welche er Symphanie nannte und welche darin besteht, dass man das Röntgen-Stereobild in natürlicher Grösse mit dem aufgenommenen Körperteile zusammen bringt, sodass der Chirurg einen fremden Körper, resp. die Knochen, scheinbar durch die Haut des Patienten hindurch sieht und zwar genau an Ort und Stelle, wo sie sich wirklich befinden. Der Effekt wird dadurch zu Stande gebracht, dass in dem dafür gebauten Spiegelstereoskop keine gewöhnlichen Spiegel gebraucht werden, sondern halb durchsichtige Spiegel, wodurch man das aufgenommene Objekt (Körperteil) direkt hindurch sieht und durch Spiegelung auch das Röntgen-Stereobild.

Die *Symphanometrie* unterscheidet sich dadurch, dass man statt des ursprünglichen Körperteiles einen geschickten Massstab mit dem Röntgen-Stereobilde zusammenbringt und dann direkt alle Masse in jeder Richtung nehmen kann.

Bei der *Symphanoplastik* bringt man statt eines Körperteiles eine plastische Masse, wie Lehm oder Wachs mit dem Stereobilde zusammen und man kann dann gewissermassen durch Umfahrung der Grenze des Stereobildes mittelst eines Stiletts direkt eine Plastik nach dem Stereobilde machen, denn das Verfahren eignet sich nicht nur für Röntgenstrahlen, sondern auch im gewissen Sinne für die gewöhnliche Stereoskopie. Die Symphanie kann auch noch zu Stande gebracht werden zwischen der Stereo-Röntgenaufnahme und einer ge-

wöhnlichen photographischen Stereo-Aufnahme und dieses kann für die dokumentäre Wissenschaft ein wichtiges Hülfsmittel werden.

Dafür sollen aber die beiden Arten von Aufnahme von demselben Projektionszenterpaar aufgenommen werden.

Nach dem Verantenprinzip können auch Stereoskope für verkleinerte Bilder gebaut werden, welche genau dasselbe Stereobild geben wie die ursprüngliche Aufnahme und also für alle genannten verschiedenen Zwecke gebraucht werden können.

Unter Metaphanie beschreibt der Redner, wie man ein dergleiches Resultat bekommen kann auf dem Röntgenschirm, das heisst also ohne Aufnahmen auf Platten zu machen.

Der Vortrag ist in extenso erschienen in einer Publication der «Koninklijke Akademie van Wetenschappen» in Amsterdam: New Methods of Stereoscopy (Reprinted from: Proceedings of the Meeting of Saturday March 27, 1909) April 22. 1909 und in Archives of the Roentgen Ray and Allied Phenomena, June 1909 und auf deutsch in «Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen», Band XIII, Heft 6.

Bewegungsaufnahmen mittelst Röntgenstrahlen.

Von EIJKMANN (Scheveningen).

Der Vortragende gibt eine kurze Beschreibung von seinen Versuchen über die Bewegungsphotographie des Schlingaktes mittelst Röntgenstrahlen, welche schon früher beschrieben sind in den «Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen», Band 5 und «Pflügers Archiv», Band 99 und 105. Er wies darauf hin, dass es mit den damaligen Apparaten nur dadurch möglich war zu einem ziemlich guten Resultate zu kommen, weil der Schlingakt sich ziemlich automatisch und in derselben regelmässigen Weise vollzieht. Bei dieser Bewegung braucht man jedoch eine blitzkurze Aufleuchtung der Röntgenröhre, welche nur durch den einzelnen Schlag zu erreichen ist. Dieser einzelne Schlag aber war vor acht Jahren viel zu schwach, einen genügenden Eindruck auf der Röntgen-Platte hervorzurufen. Für jede Phase braucht man darum eine 120 malige Wiederholung des Aufblitzens der Röntgen-Röhre, um ein ziemlich gutes Bild zu erhalten. Dieses gelang dadurch, dass man mittelst des Rousselotschen Hebels automatisch durch den Schlingakt selbst die Röntgenröhre aufleuchten machte. Eine künstliche Zusammensetzung der verschiedenen Phasen in eine Reihe gab also die kinematographische Serie. Diese Versuche stehen noch vereinzelt da, da sie noch von Niemandem wiederholt worden sind. Da es nach der Überzeugung des Vortragenden felsenfest steht, dass die Zukunft der Röntgenologie nur in der Stereoskopie liegt, wodurch man den genauen Ort und die Grösse der verschiedenen Teile feststellen kann, so will er in nächster Zukunft die Schlingbewegung mit den neuen Apparaten stereoskopisch aufnehmen. Nach diesen ersten Versuchen war er immer tätig, die Frage zu lösen, wie man durch Verbesserung der photographischen Platten einerseits und durch kräftigere Induktorien anderseits der Lösung der Kineröntgenographie

näher kommen kann. Und dies ist ihm in beiden Hinsichten gelungen.

Der Vortragende zeigt die von ihm erfundene Opakplatte, welche nach Entwicklung das Bild viel besser zeigt als das gewöhnliche Röntgen-Negativ und ausserdem eine höhere scheinbare Empfindlichkeit hat, dadurch dass das Licht bei der Besichtigung zweimal die geschwärzte Schicht passieren muss. Die Platten, welche noch nicht in dem Handel sind, sind von der Firma Schleussner in Frankfurt am Main fabriziert. Auch die Induktorien sind in den letzten Jahren viel kräftiger geworden und eben durch diese Versuche des einzelnen Schlages angeregt, hat der Herr Ingenieur Friedrich Dessauer in Aschaffenburg ein eigenes Instrumentarium für den einzelnen Schlag gebaut, wobei man für den Schlingakt die Wiederholung des einzelnen Schlages ganz unterbleiben lassen kann, denn ein Schlag genügt vollkommen, vor Allem, wenn man einen Luminescenzschirm anwendet, um ein kräftiges Bild des Schlingaktes zu erzeugen. Zu gleicher Zeit ist auch die Frage über die Herzbewegung gelöst, denn wie in verschiedenen Bildern gezeigt wird, ist die Wirkung des neuen Dessauer'schen Instrumentariums so gross, dass man auch ein Herz in einem sehr kleinen Bruchteil einer Sekunde (ungefähr 1/80) aufnehmen kann.

Der Vortragende beabsichtigt jetzt seine alten Versuche wieder aufzunehmen und auch Bewegungsaufnahmen des Herzens zu machen, wobei er die Röntgenröhre automatisch durch den Puls mittelst des Sphymographen auslösen will. Der aufsteigende Schenkel der Pulskurve wird dann immer zur Auslösung benutzt und eine verschiedene Verspätung wird eingeschoben, um jedesmal eine spätere Phase aufnehmen zu können.

Eben für den Physiologen muss es von grösster Wichtigkeit sein zu wissen, dass in der Röntgenologie durch dieses neue Instrumentarium eine neue Aera angebrochen ist, welche dem grossen Übergang von der Daguerrotypie zur Momentphotographie ähnlich ist, und bahnbrechend sein wird für das exakte Studium der physiologischen Bewegungslehre.

The Theory of Vision.

By F. W. EDRIDGE-GREEN M. D., F. R. C. S.

I assume that the cones of the retina are insensitive to light, but sensitive to chemical changes in the visual purple. Light falling upon the retina liberates the visual purple from the rods, and it is diffused into the fovea and other parts of the rod and cone layer of the retina. The decomposition of the visual purple by light chemically stimulates the ends of the cones (probably through the electricity which is produced), and a visual impulse is set up, which is conveyed through the optic nerve fibres to the brain. I assume that the visual impulses caused by the different rays of light differ in character just as the rays of light differ in wave-length. Then in the impulse itself we have the physiological basis of the sensation of light, and in the quality of the impulse the physiological basis of the sensation of colour. I have assumed that the quality of the impulse is perceived by a special perceptive centre in the brain within the power of perceiving differences possessed by that centre, or portions of that centre.

According to this view the rods are not concerned with transmitting visual impulses, but only with the visual purple and its diffusion.

I must first refer to the beautiful and accurate work of Kühne, who has done so much in connection with the visual purple. He has been very much misquoted as will be noticed from the few extracts which I give. I am not aware of one fact discovered by him which is inconsistent with the hypothesis I have given, I will even go further and say that they directly support it. Kühne expressed the opinion, that the visual purple could not be essential to vision, because it was not present in the cones, but he does not appear to have looked for it between the cones. It seemed to me more probable that the rods should produce a secretion, which would affect other cells rather than themselves. In one case

Kühne did find the visual purple diffused into the rest of the retina.

He writes: * «In one of these eyes which had been laid open in the dark for an hour, I saw to my great surprise the whole of the retinal mass flooded by a clear purple solution, which when poured upon a plate exhibited the same behaviour to light as the mass itself.» This refers to the retina of a shark.

Kühne's chief objection to the view that the visual purple is the visual substance, namely: that it is not present in the cones, is a necessary requisite of the theory which I have advanced. The facts which he has brought forward in support of his other two objections upon examination will be found to support my theory. They are that animals such as frogs, naturally possessing the pigment, continue to see when their visual purple has been absolutely bleached as it may be by prolonged exposure to strong light; and that the visual purple is entirely wanting in some animals which see very well.

I cannot do better than quote Kühne. He writes: «Without direct sunlight I have never succeeded in a room in obtaining frogs' retinas free from visual purple, not even when I allowed the animals to leap about before the window the whole day long.» My contention is that in those cases, in which the retinas were bleached by sunlight and the frogs were still able to see, there was sufficient visual purple or its decomposition products for vision, but not enough for external recognition. I will again quote Kühne on the second objection.

«According to all appearance the visual purple in the bird's eye is deficient in proportion as the retina is provided with other more stable means of absorbing coloured light, I mean the coloured globules of the cones. This is at least the case in the nocturnal and predaceous birds and is entirely true as regards the pigeon and the fowl.»

It will be seen that this is in favour of my view, the cones having other means of stimulation the visual purple is not required.

It seemed to me that the photo-chemical processes necessary for vision must have an elaborate nervous mechanism

* The Photo-chemistry of the retina and on the visual purple by W. Kühne, translated by N. Foster, 1878, p. 34.

which could only arise from the retina. The peculiar arrangement of the rods seemed to indicate that these were the elements involved. I will quote KÜHNE on this point:

«It must not be forgotten that the retinal epithelium of the choroid has been proved to be a very important physiological or chemical constituent of the retina, or, stated shortly, as a purpurogenous gland, the cells of which can scarcely fail to possess a very peculiar complicated innervation. Now I do not see that irritable fibres can arise from other source than from the nervous mass of the retina.»

It does not appear to have occurred to KÜHNE that the rods were the nervous elements for which he was seeking. He looked for some direct connection between the rods and the pigment cells. We know that in other parts of the nervous system it is sufficient to have contact between two cells without direct continuity.

The anatomical arrangement of the retina is consistent with the theory I have given. In the fovea of the retina only cones are to be found. Immediately external to this each cone is surrounded by a ring of rods. The number of rings of rods round each cone increases as the periphery is reached. The outer segments of the cones are situated in a space which is filled with fluid. The external limiting membrane retains this fluid in its place. It is easy to understand how adaptation to darkness is brought about by a steadily increasing percentage of visual purple being added to this fluid, thus rendering it more and more sensitive to light.

It is easy to trace the connections of the cones with the inner layers of the retina, but the rod fibres appear to end in nucleated enlargements.

DISAPPEARANCE OF LIGHTS FALLING UPON FOVEA.

If the cones are not sensitive to light, a ray of light falling upon the fovea alone and not upon the adjacent portion of the retina containing rods should, produce no sensation of light, provided that there is not already any visual purple in the fovea. It has been known to astronomers for a long time that if a small star in a dark portion of the sky be steadfastly looked at, it will disappear from view whilst other stars seen by indirect vision remain conspicuously

visible. The following simple experiment shows the same thing. If a piece of black velvet about three feet square on a door have a pin put in the centre, and the source of light be behind the observer, the pin will be brightly illuminated: and on looking at it (the observer not being too close) and keeping the eye quite still, the pin will disappear, the visual substance diffused into the fovea centralis being used up and not renewed. When viewed by indirect vision it is impossible to make it disappear in this way. When I have taken great care to have very dark surroundings and have used only one eye, I have made moderately bright lights disappear in this manner. The greatest difficulty is found with red light, which it is very difficult to make disappear. This, however, we should expect from our knowledge of the visual purple, for red light bleaches it very slowly, and therefore a much longer time would be required before the visual purple already in the fovea was used up. These facts have been attributed to a defective sensibility of the fovea for feeble light. The important point, however, that the light is at first most clearly seen by the fovea and only subsequently fades, has been overlooked. If these facts were due to a defective, sensibility of the fovea the star or light would not be visible at first. WILBRAND[1] and FRANKLIN[2] have stated that there is a small blind area in the centre of direct vision.

It is mentioned by HELMHOLTZ and stated by him to be quite inexplicable, that a perceptible interval elapses before we see with our yellow spots after opening our eyes. If, in a dimly lighted room one eye be directed towards a uniformly illuminated surface, then on epening the eye the region corresponding to the yellow spot will be seen as an oval black patch, and light appears to invade this patch from without inwards. The fovea centralis is the last point to convey a light sensation.

DIRECT EVIDENCE OF VISUAL PURPLE IN THE FOVEA.

I determined to ascertain whether the visual purple could be seen between the cones. I kept two monkeys for forty-eight

[1] Die Erholungsausdehnung des Gesichtsfeldes 1896, S. 42.

[2] Sitzungsb. d. k. Akad. d. Wissensch., Berlin, 1894, S. 589.

hours in a dark room. The eyes were then removed by Devereux Marshall under chloroform and the retinas examined under the microscope. The yellow spot was the reddest part of the whole retina, and the visual purple was seen to be between and not in the cones.

J. v. Kries has endeavoured to show* that the rods have a special function, being concerned with vision at low intensities.

The observation upon which he has specially relied is that the recurrent image is not seen in the fovea. The method which he adopts is open to the objection that if the recurrent image were retarded on reaching the fovea it would give the same appearance as if it passed it. I have carefully observed this phenomenon and am quite unable to convince myself that there is anything more than a retardation of the recurrent image at the fovea. Hess holds the same opinion and describes a simple experiment which appears to be very conclusive. If a thin strip of cardboard be moved backwards and forwards in front of the eye before a dark background, it will be noticed that the recurrent image of the paper will appear to be bent at the position corresponding to the fovea.

If we suppose, that visual purple is the means by which we see, it is easily recognized that there must be a definite arrangement for adaptation to light and this probably corresponds to the forward movement of the processes of the pigment cells, which puts them in the most favourable position for renewing and protecting the visual purple, which is used up much more rapidly with a bright than with a dull light. If we suppose that in total colour blindness there is defective light adaptation through an imperfect forward movement of the processes of the pigment cells, we shall have all the phenomena which are found in these cases. The diminution of visual acuity only occurs in light of ordinary intensity, and vision by a feeble light is as good as with normal sighted persons. The photophobia which is found in these cases, would necessarily follow from the imperfect action of the pigment cells.

* Über die Funktion der Netzhautstäbchen. Abhandlungen zur Physiologie der Gesichtsempfindungen. Leipzig, 1897.

CHEMICAL ANALOGY.

The visual purple gives a curv, ewhich is very similar to that of many other photo-chemical substances. We know that with photo-chemical substances the chemical effect is not proportional to the intensity of the light.[1] That is, a different curve is obtained with weak light to that which is formed with light of greater intensity. It is reasonable therefore to suppose that the visual purple, which is formed by the pigment cells under the influence of a bright light would be somewhat different in character to that which is formed in darkness. Again from the chemical analogy which I have just given, even if the visual purple were of the same character, we should not expect similar curves with different intensities of light. It is probable that both factors are in operation. This deduction gives an explanation of the Purkinje phenomenon or the fact that when the eyes are adapted to darkness the point of greatest luminosity is shifted more towards the violet end of the spectrum.

The photo-chemical action of a substance corresponds to the absorption curve. The following three curves almost correspond.

1. The luminosity curve for the threshold of stimulation.
2. The stimulation value for total colour blindness.
3. The absorption curve of the visual purple.

1. has its maximum at 505, the other two at 500.

These facts bring the visual purple not only into relation to normal sight but with a disease in which we know there is defective light adaptation. Those dichromics who have shortening of the red end of the spectrum have a luminosity curve which is very similar to that of a normal sighted person with a spectrum of lesser intensity.[3] We have only to assume in these cases either that the receiving nervous apparatus is less responsive, or that the visual purple formed at one intensity of light is similar to that formed at a lower intensity by a normal sighted person.

[1] Abney. Proc. Roy. Soc. 1893, p. 143.

[2] Arthur König: Über den menschlichen Sehpurpur und seine Bedeutung für das Sehen. Sitzungsberichte der Akademie der Wissenschaften, Berlin, 1894, S. 577.

[3] Abney, Colour Vision, p. 104.

We also have an explanation of other conditions such as erythropsia or red vision, white objects appearing more or less red. If we suppose that the eye has remained in a state of light adaptation, the visual purple produced being more sensitive to the red rays, objects appear of this colour. As we should expect, erythropsia is frequently associated with hemeralopia, or difficulty in seeing in the twilight, the eyes being adapted to light and not to darkness. In green vision the eyes have probably remained in a condition of more or less adaptation to darkness, and are therefore more sensitive to the green rays.

Some curious facts follow from this hypothesis — for instance, the after-image of black should be green not white, and this is the case, as the reader can easily ascertain for himself, by looking at a black object and then at a white one, as at the snow. This fact gives an explanation of a pretty little toy, which excited much interest a few years ago, Benhams top. This consists of two sectors, one white and one black, on the white sector are black lines at intervals and at different distances from the centre. When the top is turned the black lines nearest the black disc appear red, this red being the contrast colour to the green which is seen as the after image of the black disc.

Every acute observer knows how when the sun sets reds become darker and darker until they appear black, whilst blues and greens remain conspicuously visible. It is the same with the after-image of black: in a feeble light it is white, raise the illumination it becomes yellow, raise it again it becomes yellow-green, increase it further it becomes pure green, try the experiment in the sunlight and it becomes blue-green. The converse occurs when the eye is becoming adapted to light, the eye becomes more and more sensitive to the red end of the spectrum.

I have now considered the formation of the image on the retina and its change into nerve impulses. It is easy to understand how this may take place. Each ray of light may according to its wave-length give rise to a corresponding impulse. We know that electricity differs in wave-length just as light differs in wave-length, in fact, light seems to be electricity of small wave-length. I believe that the visual purple acts as a whole and not as if it were compounded of definite and

separable colour sensation substances. There is no evidence of any definite and separable colour sensation substances, though all previous theories have assumed their existence. I will mention two facts, which are inconsistent with their presence. If yellow were a compound sensation caused by stimulation of the hypothetical red and green sensation substances, yellow light should fatigue the eye for red and green, but it does not. Also if dichromic vision were caused by the absence of a hypothetical substance, the dichromic should make a match between spectral red, yellow and green which differed in luminosity from that made by the normal sighted. I have however, shown that there are many dichromics who make a match between these colours, which is exactly the same as that made by the normal sighted.

It now remains to show how the colour sensations are developed.

EVOLUTION OF THE SENSE.

We must assume that the visual centre was developed first, and that at one time in past ages all objects appeared without colour, as in a photograph. When the colour perceiving centre was first developed, the rays differing most in wave-length were the first to be distinguished, and so the spectrum appeared nearly all grey or neutral, but with a tinge of red at one end, a tinge of violet at the other. As more and more cells were added to the centre it was not necessary that the rays should differ so much in refrangibility before a difference was seen, and so the red and violet gradually invaded the grey or neutral band, until at a certain point, they met in the centre of the spectrum. Such cases are called dichromics.

It will be seen that the term «dichromic vision» describes and includes all such cases, because they only see two definite colours, red and violet. All these persons have a perception of light similar to the normal sighted, but there is a complicating factor which may be present, that is, more or less shortening of one or both ends of the spectrum. This condition may be present with otherwise normal colour vision. The rays in the shortened portion are either not seen at all or are seen very imperfectly, and so a person of this kind

may look at a bright red light and declare that there was no light there. The dichromic with an unshortened spectrum corresponds to the so-called green blind, and the dichromic with shortening of the spectrum to the so-called red blind. There are innumerable varieties connecting the two, which are inexplicable on the older theories of colour vision. When there is shortening of the spectrum there is also light loss, but when it is of normal length and brightness, this is not the case. It is evident that we are dealing with two distinct conditions. All who have had practical acquaintance with the subject of colour blindness, are aware that all dichromics (so called red-green blinds) are not equally colour blind. One dichromic will put a very full red and green together, but another will object to this, but will put together as match a red and green occupying a relatively nearer position in the spectrum. The dichromic with the smallest neutral band in the centre of the spectrum, separating the two colours red and violet, has the best colour perception. This, it will be seen, is a prediction from the theory, and is inexplicable on any other. A dichromic with the smallest neutral band is very difficult to detect with any of the usual tests, and will generally pass them with ease. The reason of this is that a dichromic of this kind sees about six distinct differences in the spectrum; he sees green as a lighter and greyer colour than red, and distinguishes between them just as a normal-sighted person distinguishes between bluish-greens and blues. This is how the colour-blind matches wools. The dichromic are, therefore, those who see two true colours and grey. They regard red, orange, yellow, and half of the green as one colour; the other half of the green, blue and violet as the other. The presence of a neutral band causes the colours corresponding to this portion of the spectrum to be seen as grey. Therefore, the larger the neutral band the more colours will be classed as grey. If the rays which fall within one colour of the dichromic be mixed with those which fall within the other, grey will be the result. Therefore, violet and red, instead of making a purple to the dichromic, make a grey, which is indistinguishable to them from the grey made by blue and green.

The next stage of evolution of the colour sense is when the colour-perceiving centre is sufficiently developed to dis-

tinguish three main colours in the spectrum The third colour, green, appears in the centre of the spectrum, that is, at the third point of the greatest difference of refrangibility of the rays. In accordance with the prediction of the theory, I found a considerable number of persons who saw the spectrum in this way, about 1·5 per cent of men. Sir William Ramsay and Sir J. Thomson belong to this class which I have designated «trichromic». The trichromic see three main colours in the spectrum: red, green and violet. They usually describe the spectrum as consisting of red, red-green, green, green-violet and violet. They do not see yellow and blue as distinct colours, and are therefore in continual difficulty over them. There are very few of the tests in general use which can detect them, especially if names be not used. They will usually pass a matching test with ease. An examination with the spectrum shows that their colour perception is less than the normal in every part, though the curve has the same general shape. The three trichromics described in my recent paper on «Observations on Blue Perception»* each saw ten consecutive monochromatic patches in the spectrum, instead of the eighteen or nineteen seen by those who see six colours in the spectrum. It is easy to show that the trichromic are dangerously colour-blind. They will mark out with the spectral apparatus a patch containing greenish-yellow, yellow, and orange-yellow, and declare that it is absolutely monochromatic. When tested with coloured lights they find great difficulty with yellow and blue. Yellow is continually called red or green.

There are several other degrees of colour perception, and it may be well to say a word or two about them, though I class all above the trichromic with the normal-sighted for practical purposes, as they are not dangerously colour-blind, and can always distinguish signal lights correctly.

In the next stage of evolution four colours are seen in the spectrum and the fourth colour appears at the fourth point of greatest difference of refrangibility, namely, at the orange-yellow of the hexa-chromic or six-unit people; these persons I have designated «tetrachromic» because they see four distinct colours in the spectrum, that is, red, yellow, green and violet. They do not see blue as a definite colour,

* Trans. Ophth. Soc. 1907.

and are continually classing blues with greens: they usually prefer to call blue purplish-green. In the next stage of evolution there appeared those who see five colours in the spectrum-red, yellow, green, blue and violet, blue being now recognized as a definite colour; these are the pentachromic group. These people pass all the tests in general use with ease; they, however, have a definitely diminished colour perception compared with the normal or those who see six colours in the spectrum. They mark out in the spectrum only fifteen monochromatic patches instead of eighteen. They cannot see orange as a definite colour; for instance, they can never tell whether a strontium light which is red or a calcium light which is orange is being shown them. In the next stage of evolution orange is recognized as a definite colour, and thus we get the hexachromic or normal group, and, as we should theoretically expect, the yellow of the pentachromic is now split up into two colours, orange and yellow. The last stage of evolution which we appear to have reached are those who see seven colours in the spectrum, and the additional one is called indigo. These constitute the heptachromic group, and this seventh colour appears at the exact point which it should appear according to my theory, namely, between the blue and the violet. Persons belonging to this class have a marvellous colour perception and memory for colours. They will indicate a certain shade of colour in the spectrum, and then next day will be able to put the pointer at precisely the same point, a feat which is quite impossible to the ordinary normal-sighted person. They see a greater number of monochromatic patches in the spectrum than the hexachromic, but the curve has the same form. The marking out of the heptachromic does not appear correct to those who see six colours: for instance, the blue appears to invade the green and the indigo does not appear a definite colour at all. If, however, we bisect the blue of the seven-colour man and then bisect his indigo, on joining the centres we get the blue of the six-colour man, showing most definitely that the blue has been split up into two fresh colours.

It will be noticed that there is room for much further evolution, and we could go on splitting up the spectrum indefinitely if only we had the power to distinguish these finer differences, but, as a matter of fact, I have never met with a

man who could see more than twenty-nine monochromatic patches in the spectrum, and there are really millions, though by monochromatic patches I do not mean twenty-nine separate colours.

Time will not permit me to give an explanation, in this paper, of all the facts of vision and colour vision, according to this theory. I have dealt with the chief facts in my book on Colour Blindness and Colour Perception in the International Scientific Series and various papers. I am not aware of any fact which does not support the theory.

Einige Beobachtungen am Herzen von Scyllium und Thalassochelys.

Von Dr. E. VERESS, Privatdozent der Physiologie, Adjunkt des physiologischen Institutes an der Univers. Kolozsvár.

I.

Die Funktion des im ganzen ausgeschnittenen und in ein Gemisch von Blut und wenig Meerwasser gelegten Herzens des *Scyllium catulus*, sowie desselben des *Scyllium canicula* wird durch diese Behandlung sehr bald geändert. Durch diesen Umstand kommen verschiedene charakteristische Eigenschaften zur Geltung.

1. Wurde das Herz, solang es noch rhythmisch schlug, im Momente nach dem Schlusse der Vorhofsystole faradisch (1 Chromsäure-Element, 70—80 mm Rollenabstand) gereizt, so reagierte der Vorhof mit einer Extrasystole, welcher keine Kontraktion der Kammer folgte. Da die Systolen ziemlich selten erfolgten, hatte man während der langen intersystolischen Pause Zeit, 2—3 sehr kurze Reize mit faradischem Strom auszuüben und dadurch 2—3 Extrasystolen auszulösen, welchen bloss eine Kammersystole folgte.

2. Stellte das Herz seine Arbeit vorübergehend ein, oder zeigten sich zwischen den einzelnen Kontraktionen längere Pausen und wurde die Kammer während einer Pause berührt, so kontrahierte sich diese zuerst, und erst nachher erfolgte die Systole des Vorhofes. Wurde dagegen der Vorhof gereizt, so erfolgten die Systolen der beiden Teile in der normalen Reihenfolge.

3. Im Zustande des Vorhofes und der Kammer zeigte sich bei der Einwirkung des erwähnten Gemisches noch ein weiterer charakteristischer Unterschied. Der Vorhof reagierte auf die Reizung mit faradischem Strome sehr leicht durch Wühlen und Wogen, während die gleichartige und gleich starke Reizung der Kammer nur eine Steigerung der Frequenz der Systolen bewirkte, ohne die Koordination der Kontraktionen zu beeinflussen.

Ich war bestrebt, die Verhältnisse der Reizbarkeit, beziehungsweise den physiologischen Zusammenhang der Herzkammer und des Vorhofes auf diesen Spuren auch auf andere Weise zu verfolgen. Ich stellte zuerst die Frage, ob im Verhalten der Kammer und des Vorhofes beim Absterben des Herzens frisch abgetöteter Tiere die soeben beschriebenen analogen Erscheinungen zu beobachten wären? Um die Verletzung des Herzens zu vermeiden, musste man die Suspensionsmethode umgehen und die grafischen Aufnahmen mit einem speziell zu diesem Zwecke konstruirten Schreiber (Fig. 1) ausführen. Dieser Schreiber besteht aus einem, mit einem dünnen Glasstab *(ü)* in rechtem Winkel durchgestochenen Strohhalm *(sz—sz)*. Der Glasstab dient als Achse des Hebels, und ruht in Glasröhrchen, welche als Achsenlager dienen und in zwei mit einer Korkplatte überbrückten Korkwürfeln befestigt sind. Der Strohhalm ist an einem Ende mit einer Stecknadel durchstochen, deren mit Paraffin überzogener Kopf als Pelotte (*g*) dient. Um ein besseres Anliegen der Pelotte zu sichern, wurde das Paraffin der Wölbung des Herzens entsprechend geformt. Am anderen Ende des Strohhalms dient ein fein zugespitztes Pergamentstückchen als eigentlicher Schreiber. Der kleine Apparat arbeitete mit sehr wenig Reibung, und zeigte infolge seiner leichten Konstruktion sowohl die Systolen der Kammer, wie auch die des Vorhofes, und zwar in sechsfacher Vergrösserung an.

Die Figuren 2 und 3 zeigen das Verhalten des Vorhofs und der Kammer, während des Absterbens. Das Herz eines kleinen, etwa 20 cm langen, durch Zerstörung des Rückenmarks getöteten *Scyllium canicula* wurde freigelegt und ohne eine künstliche Ernährung einzuführen in situ gelassen. Die Kurven der Fig. 2 wurden drei Stunden nach dem Tode des Tieres aufgenommen. Das Herz stand schon um diese Zeit öfters still, durch mechanische Reizung konnte es jedoch in rhythmische Tätigkeit gesetzt werden. Die Kontraktionen wurden durch den Vorhof viel regelmässiger ausgeführt, als durch die Kammer. Gegen die Mitte der Kurvenreihe wurden die absteigenden Äste der den Kammersystolen entsprechenden Kurven durch die Vorhofsystolen modifiziert. Der leichte Schreiber zeigte nämlich, obwohl er an der Wand der Kammer ruhte, bei jeder Lage des Herzens auch die Kontraktionen des Vorhofes an. Da aber der Vorhof stets viel regelmässiger

arbeitete als die Kammer, so fielen die Kontraktionen des Vorhofes mit stets wechselnden Phasen der Kammersystolen zusammen. Es soll nur zum besseren Verständnis der Kurven erwähnt werden, dass z. B. an der Mitte der 2. Figur die einer Vorhofsystole entsprechende Kammersystole an der Kurve nach der Ausbildung des Wellentals aufgezeichnet wurde.

Die Kurven der 3. Figur wurden 4½ Stunden nach dem Tode des Tieres aufgenommen. Das Herz lag erschlafft, beinahe blutfrei im Körper. Auf eine gleichzeitige mechanische Reizung beider Herzteile reagierte zuerst der Vorhof mit rhythmischen Kontraktionen. Erst nach 25 Vorhofsystolen, also wie nach einer gewissen Summation, zog sich auch die Kammer zusammen. Dass die Tätigkeit des Vorhofs und die der Kammer sich nicht decken, zeigte sich schon in der ersten Kurvenreihe dadurch, dass durchschnittlich auf zwei Vorhofsystolen eine Kontraktion der Kammer erfolgte. Die natürliche Abnahme der Reizbarkeit wirkt also auf die Tätigkeit des Herzens in derselben Weise, wie die «erste» STANNIUS'sche Unterbindung.

Die beim Absterben beobachtete Inkoordination der Tätigkeit der Kammer und des Vorhofes lässt sich mit den unter 1—3 beschriebenen Eigenschaften, ferner mit den, an dem von der Kammer durch einen Schnitt getrennten Vorhof, resp. an der vom Vorhof getrennten Kammer zu beobachtenden Erscheinungen in Beziehung bringen. Der Vorhof und die Kammer reagieren nach ihrer Trennung auf Reizung mit faradischem Strom, sowie auch auf mechanische und thermische Reize völlig verschieden.

a) Die getrennte ruhende Kammer reagiert auf Reizung mit faradischem Strom mit einer Kontraktion vom Typus einer protrahierten Zuckung, deren Dauer von der des Reizes unabhängig ist (Fig. 4). Der getrennte ruhende Vorhof reagiert dagegen auf denselben Reiz mit rhythmischen Kontraktionen (Fig. 5.).

b) Die getrennte Kammer reagiert auf mechanische Reize, z. B. Berührung, prompt mit je einer Zusammenziehung, der Vorhof dagegen mit einer langen Reihe von rhythmischen Kontraktionen.

c) Die bei der Erwärmung erhaltenen Erstarrungskurven des Vorhofes und der Kammer sind auch verschieden. Die

getrennten Teile des ausgeschnittenen Herzens wurden auf Korkblöcke gelegt, an welchen sie sicher hafteten. Nach dem Auflegen der Pelotte des Schreibhebels wurden sie aus einer Pipette mit einer warmen (meistens 45° C) Lösung von Harnstoff (2,5%) und Kochsalz (2%) vorsichtig übergossen. Der Vorhof führte infolge der Temperaturerhöhung vor der Erstarrung stets eine Reihe von rhythmischen Zusammenziehungen von stetig abnehmender Amplitude aus (Fig. 6.) Die vom Vorhof getrennte Kammer reagierte dagegen auf den gleichen Reiz nie mit rhythmischen Bewegungen. Die erhaltene Kurve entspricht einer einfachen Wärmeerstarrung. (Fig. 7.)

Wenn also die Kammer sich in der normalen Tätigkeit den Vorhofsystolen zeitlich entsprechend kontrahiert, so ist dies auf die vom Vorhof rhythmisch zu ihr gelangenden Reize zurückzuführen. Meine Beobachtungen stehen also mit Loeb's Auffassung[1], wonach der mit grösster Frequenz arbeitende Teil des Herzens die übrigen Teile in eine Tätigkeit von demselben Rhythmus zwingt, in enger Beziehung.

II. A). *Über die Tonus- und Pulsationsschwankungen der Herzvorhöfe der Thalassochelys corticata.*

Fano[2] fand an den Vorhöfen des Herzens der Schildkröte (Emys europæa), dass deren Pulsationskurven auch grössere Wellenlinien zeigen, die die Schwankungen des Tonus bedeuten. Dieser Tonus ist ein Zustand des Herzens zwischen der Systole und Diastole; zwischen den einzelnen Phasen dieses Zustandes finden mehrere Systolen und Diastolen statt. Die Intensität und Frequenz der Tonusschwankungen ist bei beiden Vorhöfen von einander auch dann unabhängig, wenn die Pulsationen der Vorhöfe vollkommen synchron verlaufen; die Tonusschwankungen der beiden Vorhöfe verlaufen in der Regel sogar nicht gleichzeitig.

Der Bau des Herzens von der *Thalassochelys corticata* (Seeschildkröte, Caouana) ist im wesentlichen dieselbe, wie

[1] Comparative physiology of the brain and psychology. London, J. Murray, 1908. p. 25, 26—29.

[2] Über Tonusschwankungen der Atrien des Herzens von Emys europæa. Beiträge z. Physiol., Festschrift f. Ludwig, Leipzig, Vogel, 1887, S. 287.

bei der *Emys europaea.* An dieser letzteren machte ich die Beobachtung, dass nicht nur die Tonusschwankungen der Vorhöfe einen von einander unabhängigen Verlauf nehmen können, sondern auch die Pulsationen infolge künstlicher Reizung sowohl in ihrem zeitlichen Verlaufe, wie auch in ihrer Kraft voneinander so verschieden werden, als wenn die beiden Vorhöfe gar nicht koordinierte Teile eines Organes wären. Wesentlich ist es aber, dass die erwähnte Erscheinung ausschliesslich im Vorstadium des Absterbens auftritt. Der Absterbeprozess aber bedeutet eine Lockerung der Koordination.

Leider ist das Versuchsmaterial ziemlich schwer zugänglich, so dass ich keine vollkommen gesunde Tiere zu den Versuchen bekommen konnte. Während meines Aufenthaltes in Napoli [1] bekam ich bloss zwei Exemplare von Thalassochelys, die schon absterbend aus dem Aquarium ins Laboratorium gelangten; ich benutzte ihre Herzen noch vor dem Eintritt des Todes, als der Cornealreflex und die anderen Verteidigungsreflexe noch gut auslösbar waren. Die Koordination der Tätigkeit der Herzkammer und der Vorhöfe war in diesem Zustande der Tiere bereits sehr gestört. An der Kammer waren nämlich bloss noch protrahierte, unkoordinierte Wellen von sehr geringer Energie zu sehen, die Vorhöfe hingegen vollführten kräftige, volle Systolen und Diastolen. Ich war nicht bestrebt, das Herz künstlich zu ernähren, sondern überliess es, mit etwas Blut gefüllt, sich selbst, da ich bloss 1—2 Stunden lang die rhythmische Tätigkeit beider Vorhöfe und dann das allmähliche Absterben des Herzens beobachten wollte.

Die Aufnahmen machte ich folgendermassen: Das ausgeschnittene unverletzte Herz wurde an den grossen Gefässen aufgehängt; in dieser Lage hängen die beiden Vorhöfe als Säcke gut unterscheidbar nebeneinander. Die Arbeit der beiden Vorhöfe wollte ich gleichzeitig graphisch darstellen. Zu diesem Zwecke stoch ich in die oberflächliche Muskelschicht der beiden Vorhöfe je einen feinen Haken ein und verband dieselben

[1] Ich schulde dem Herrn Privatdozent R. Burian, Leiter der physiol. Abteilung der zoologischen Station in Napoli, Dank für seine Freundlichkeit meine Aufmerksamkeit auf diese in Laboratorien seltenen Tiere gelenkt zu haben.

mittelst Fäden mit je einem Schreibhebel von vierfacher Transmission.

Die gegenseitige vertikale Entfernung der Hebel veränderte ich je nach Bedarf. Bei dem Fig. 8 entsprechenden Versuche lagen die Spitzen beider Schreibhebel senkrecht übereinander, in der Mehrzahl der Versuche jedoch waren sie ½—1—2 mm in der horizontalen Richtung gegeneinander verschoben, so dass die beiden Hebelarme sich auch dann nicht ineinander verhängen konnten, wenn der obere eine absteigende, der untere eine aufsteigende Linie zeichnete oder gar sich beide Linien kreuzten. Eine Abweichung der die Hebelspitzen verbindenden Linie von der Vertikalen wurde auch durch das Verhältnis der Amplitude der Bewegungen bedingt; dieser Umstand muss bei der Analyse der Kurven berücksichtigt werden. Da nämlich die Hebelspitzen immer Teile eines Kreisbogens beschreiben, wird im Falle einer Abnahme des Tonus des einen Vorhofes die dazugehörige Kurve gegen die andere je nach der Grösse der Tonusabnahme mehr oder weniger zurückbleiben, wie das z. B. durch die punktierten vertikalen Striche und das eine punktierte Kreisbogensegment in Fig. 12 genügend veranschaulicht ist. Die Einstellung der Schreibhebel wird in Fig. 10, 11 und 12 durch eine, auf die Abszisse mehr oder weniger vertikal gezogene Linie angezeigt.

Fig. 8 stellt die Pulsationsverhältnisse der Vorhöfe am Anfange der Versuche dar, als die Vorgänge des Absterbens ihren Einfluss noch nicht wesentlich geltend machten. Die Zeitdifferenz in dem Anfang der Systole beider Vorhöfe war schon zur Zeit der Kurvenaufnahme sehr augenfällig. In der Tätigkeit der Vorhöfe sind auch noch andere Verschiedenheiten des zeitlichen Verlaufes zu beobachten; so kommt z. B. in der unteren Pulskurve, die dem rechten Vorhof (Nr. 1) angehört, Arhythmie häufiger vor, als in der oberen Pulskurve des (linken) Vorhofes 2. Als sich das Herz seinem Tode näherte, wurde die Unabhängigkeit des einen Vorhofes von dem andern in Bezug auf zeitlichen Verlauf und Amplitude der Pulsation noch auffallender. (Fig. 9.)

Zur Änderung der Koordination des Tonus und der Pulsation der Vorhöfe wendete ich faradische und thermische Reizung an.

1. Versuche mit faradischem Strom.

In dem Versuche, dem Fig. 10 entspricht, wurde der Vorhof 1 (bei 60 mm Rollenabstand und Verwendung von einem Chromsäure-Element) gereizt. Die Pulsation hörte nicht auf, der Tonus nahm jedoch so beträchtlich ab, dass die Kurve 1, die zum zweiten Vorhofe gehörige Kurve 2 kreuzend, unter die Ebene dieser letzteren sank. Die Kurve 2 ist unregelmässig, weil einige Minuten früher bei einem anderen Versuch auch der ihr entsprechende Vorhof auf eine ähnliche Weise gereizt wurde, und der normale Rhythmus sich noch nicht wiederherstellen konnte. Nachdem die Reizung eingestellt wurde, bildete sich der frühere Rhythmus und Tonus wieder aus; die Pulsationskurven zeichneten sich in einem höheren Niveau auf.

Die Anwendung eines stärkeren Stromes bewirkte nicht bloss eine noch stärkere Abnahme des Tonus, sondern auch das Aufhören der Pulsation, wie dies aus Fig. 11 ersichtlich ist. Die Änderung des Tonus und des Rhythmus war, nachdem schon der eine Vorhof gereizt wurde, auch noch bei dem anderen auslösbar. *Der Reizzustand des einen Vorhofes hat den Zustand des anderen Vorhofes nie beeinflusst, gleichgültig ob dieser einen normalen Tonus aufwies und regelmässig pulsierte, oder aber sich im Stadium der Restitution nach einer vorhergegangenen Reizung befand.*

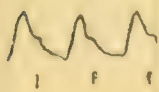
Die Reizbarkeit der beiden Vorhöfe war insofern verschieden, als der Vorhof 1 auf elektrische Reize, welche beim Vorhof 2, ohne die Pulsation zu stören, nur eine Abnahme seines Tonus zu bewirken vermochten, nicht nur mit Tonusabnahme, sondern mit dem Einstellen der Pulsation antwortete.

2. Einfluss der Temperatursteigerung.

Im, zur Fig. 12 gehörigen Versuche habe ich auf den Vorhof 1 ein mit einer 0·9%-igen NaCl-Lösung von 48° Temperatur befeuchtetes Stückchen Watte von zirka 1 cm^2 Oberfläche gelegt. Die Folge war ein sofortiges Sinken des Tonus und Arhythmie — jedoch kein Aufhören — der Pulsation.

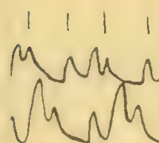
Nach dem Einstellen der Reizung stieg der Tonus auf seinen früheren Wert. Der andere Vorhof zeigte während dieses Versuches weder in seinem Tonus, noch in seiner Pul-

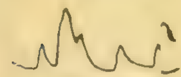
rösse.



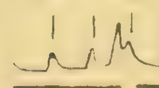


unter de
n. Zeitma



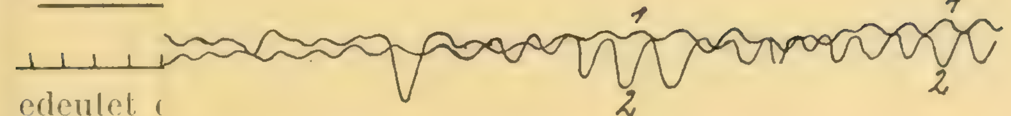












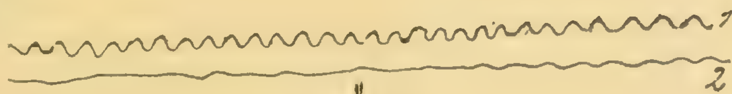
edeutet
pricht e

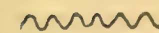






mer auf f
Zeichen

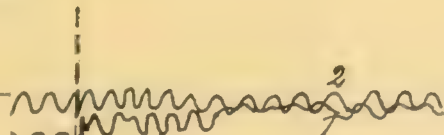








che Reizu
n.







g auf 45°





g auf 45°

sation eine nennenswerte Veränderung. FANO fand an dem Herzen der *Emys europaea*, als er es in ein Bad von 45° tauchte, dass die Pulsation, wenn die Temperatur des Bades auf 42° sank, von neuem anhub, die Tonusschwankungen jedoch nicht wiederkehrten.

Bei meinen Versuchen kehrten beiderlei Funktionen trotz der angewandten höheren Temperatur wieder, da die Einwirkung dieser von kurzer Dauer und räumlich beschränkt war, während bei FANO die Temperatursteigerung auf das ganze Herz einwirkte und seine Lebensbedingungen dadurch tiefgreifender veränderte.

Der Tonus der Vorhöfe ändert sich demnach sowohl bei faradischer, wie bei thermischer Reizung leichter als die Pulsation. Der Tonus kann schon bei Reizungen sinken, welche die Pulsation nicht beeinflussen.

II. B). *Das Verhalten eines aus der Herzkammer der Thalassochelys corticata ausgeschnittenen Muskelstückes.*

Nach der Beobachtung von GASKELL[1] arbeitet ein aus der Muskelwand der Kammer eines gut ernährten Herzens von der Testudo græca ausgeschnittenes Stück rhythmisch weiter. HOWELL und COOK[1] konnten bei anderen Arten keine spontane Zusammenziehungen des ausgeschnittenen Stückes beobachten.

Ich selbst habe aus der Herzkammer der *Thalassochelys corticata* von den grossen Gefässen bis zur Herzspitze einen 1½ cm breiten Streifen ausgeschnitten. Dieser Streifen arbeitete noch etwa eine halbe Stunde ziemlich rhythmisch weiter ohne irgendwie ernährt zu werden. Dies ist umso auffallender, da die Kammer, solange das Herz noch unverletzt war, nur ein schwaches Wühlen und Wogen zeigte. Das betreffende Stück musste aus seiner Umgebung, deren Koordination gestört war, herausgehoben werden, um wieder rhythmische Bewegungen ausführen zu können.

Auf Reizung mit faradischem Strom nahm die Frequenz und die Amplitude der Zusammenziehungen etwas ab; diese wurden auch etwas arhythmischer, ohne jedoch eingestellt zu

[1] Journ. of Physiol. Bd. 4. S. 51.

[2] Journ. of Physiol. Bd. 14. S. 219.

werden. Auf Wärme (Bedecken mit einem Wattebausch von 50°) reagierte der Streifen durch Einstellen der Pulsation und Abnahme des Tonus. Nach dem Aufhören der Reizung begann die Pulsation wieder, und der Tonus stieg ebenfalls bis zu einem gewissen Grade.

Zusammenfassung.

I. Die Extrasystole des Vorhofes am absterbenden Herzen des *Scyllium* wird von einer Kontraktion der Kammer nicht gefolgt; die Reihenfolge der Kontraktionen des Vorhofes und der Kammer lässt sich am ruhenden Herzen für die Dauer einer Revolution durch eine künstliche Reizung umkehren. Die Reizbarkeit des Vorhofes und die der Kammer ändern sich mit verschiedener Geschwindigkeit und in verschiedenem Grade. Der Vorhof reagiert z. B. auf eine Reizung mit faradischem Strom mit Wühlen und Wogen, während die Kammer zu derselben Zeit keine solche Empfindlichkeit demselben Reize gegenüber aufweist.

Mit diesen Beobachtungen stimmen die folgenden Erscheinungen überein. Der Rhythmus der Pulsation des Vorhofes bleibt bedeutend länger erhalten, als die der Kammer. Der von der Kammer isolierte Vorhof reagiert auf faradischen Strom, sowie auch auf mechanische und thermische Reize möglichst mit rhythmischen Bewegungen, welche sogar im Anfang der Wärmestarre zur Geltung kommen können. Die vom Vorhof isolierte Kammer reagiert auf dieselben Reize mit je einer einfachen Zusammenziehung, resp. mit einfacher Wärmestarre.

II. *A)* Die Amplitude, Energie und der Rhythmus der Pulsation einer der Vorhöfe des absterbenden Herzens der *Thalassochelys corticata* lässt sich durch Reizung mit faradischem Strom oder Wärme ganz unabhängig vom anderen Vorhofe ändern. Es ist z. B. möglich, die Pulsation eines Vorhofes durch entsprechende Reizung völlig einzustellen, ohne die Tätigkeit des anderen Vorhofes zu stören. Der Tonus ändert sich leichter und schneller, als die Pulsationsverhältnisse.

B) Ein, aus einer inkoordinierte faszikuläre Zuckungen ausführenden Herzkammer der Thalassochelys ausgeschnittener Muskelstreifen besitzt die Fähigkeit selbstständig rhythmische, koordinierte Kontraktionen auszuführen.

Beitrag zur Physiologie der Bewegungen der menschlichen Harnblase.

Von A. v. LICHTENBERG, H. DIETLEN und W. RUNGE.

Die Lehre von den Bewegungen der Harnblase hat bisher keine einwandfreien Ergebnisse geliefert. Man war gezwungen, sich bei den betreffenden Untersuchungen in der Hauptsache mit Tierexperimenten zu begnügen und deren Resultate auf die menschliche Blase zu übertragen. Auf diese Weise konnten manche wichtige Kapitel dieser Lehre zu keinem befriedigenden Abschluss gebracht werden und die durch namhafte Autoren vertretenen Streitfragen häuften sich allmählich an.

Erst als der eine von uns gemeinsam mit VOELCKER (Heidelberg) im Jahre 1905 die Methode der Röntgenuntersuchung der Harnblase mit Kollargolfüllung angab,* konnte an das Sammeln eines anatomischen Materials gedacht werden, das die morphologischen Verhältnisse der Blase im gesunden und kranken Zustand am lebenden Menschen festlegen sollte. Diese Untersuchungen wurden in einer Mitteilung in den Beiträgen zur klinischen Chirurgie, Bd. 52, H. 1, 1906 niedergelegt. Schon damals wurde auf die Wichtigkeit des physiologischen und pathologischen Zustandes der Blasenfunktion bei der Beurteilung der morphologischen Verhältnisse hingewiesen. Durch die Berücksichtigung dieser Zustände konnten einige Widersprüche der anatomischen und physiologischen Forschung richtiggestellt und so die Annahme der Existent des Blasenhalses als unrichtig nachgewiesen werden.

Immerhin war man damals bloss imstande, *Einzel*phasen der Blasenfüllung darzustellen, und zwar vorwiegend die Ruhephasen. Um eine Blasenkontraktion zu veranschaulichen, musste man zu einer wenig physiologischen Versuchsanordnung greifen und das Versuchsindividuum bei gefüllter Blase gegen die abgebundene Harnröhre anpressen lassen.

* Münch. med. Wochenschr., No. 33, 1905.

Der Unterschied zwischen der Form der ruhenden und kontrahierten Blase war augenfällig. Während die ruhende Blase eine mit der abgerundeten Spitze nach unten schauende Dreiecksform hatte, nahm die kontrahierte Blase eine zylinder-resp. spindelähnliche Gestalt an. Beiläufig bemerkt, musste diese Form einen gesteigerten Kontraktionszustand der Blase darstellen, eine Gestaltung, die unter pathologischen Bedingungen z. B. bei einer engen Striktur der Harnröhre oder bei Prostatahypertrophie sehr wohl vorkommen kann, jedoch physiologisch nicht vorkommen wird. Auf Grund dieser Untersuchungen konnte man bereits vermutungsweise aussprechen, dass der geistreiche Vergleich GUYONS über die Art der Entleerung der Harnblase: la vessie, qui se vide, rappelle les deux mains, qui ce joignent et non le poing, qui ce ferme, kaum zu Recht besteht. Es lag auf Grund der gemachten Beobachtungen näher, bei der Entleerung eine gleichmässige Zusammenziehung von jeder Seite her anzunehmen.

Die grossen Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgentechnik gestatten nun, diese Methode weiter auszubauen. Dadurch, dass wir mit einem modernen Röntgeninstrumentarium imstande sind, mit Aufnahmezeiten zu arbeiten, die sich auf Bruchteile der Sekunde beschränken, sind wir befähigt, Bewegungsphasen der inneren Organe zu fixieren. Indem man weiter die einzelnen Bewegungsphasen durch Aufnahmeserien festhalten kann, ist man in der Lage, die Bewegungsform zu rekonstruieren event. sie zu veranschaulichen. Solche Untersuchungsresultate über die Bewegungen des Zwerchfells, des Herzens und in besonders schöner Weise über die des Magens (RIEDER-ROSENTHAL-KÄSTLE) liegen bereits vor. Man nannte diese Methode: Röntgenkinematographie oder besser Bioröntgenographie. Es gelang durch die kinematographische Vorführung der dadurch gewonnenen Phasenbilder die Organbewegungen zu demonstrieren.

Ohne den instruktiven Wert einer solchen Demonstration schmälern zu wollen, möchten wir betonen, dass wir den grössten Vorteil der Methode, den eigentlichen wissenschaftlichen Gewinn, nicht in der Synthese der kinematographischen Darstellung, sondern in der Analyse der Phasenreproduktion erblicken. Durch letztere sind wir imstande, einen jeden beliebigen Moment einer Organfunktion zu fixieren und neue reelle Er-

gebnisse für die normale und pathologische Physiologie dieser Funktion zu gewinnen.

Man hat bei der Darstellung der Blasenfunktion den grossen Vorteil, dass man hier mit einer sich verhältnismässig langsam vollziehenden Bewegung zu rechnen hat, andererseits den Nachteil, dass dadurch die Bewegungsdauer eine besonders lange ist. Dieser Nachteil ist jedoch deshalb bloss ein virtueller, weil wir die Blasenbewegung durch eine relativ kleine Zahl der Phasenbilder bereits gut veranschaulichen können.

Die Zeit, die eine normale Blase von mittlerer Füllung zu ihrer Entleerung braucht, beträgt etwa 24—30 Sekunden. Diese ist also vielfach grösser wie z. B. die Dauer der Zwerchfellbewegungen oder der Magenperistaltik. Wollte man also ungefähr mit denselben Zeitintervallen bei den Blasenaufnahmen wie z. B. bei den Magenaufnahmen arbeiten, so brauchte man eine ganz gewaltige Menge von Expositionen und damit eine komplizierte Aufnahmeeinrichtung. Begnügt man sich hingegen mit einer, der Geschwindigkeit der Bewegung relativen Zahl der Expositionen, so kommt man mit wenigen Aufnahmen und mit einer ganz einfachen Experimentalanordnung aus. Dies möchten wir schon deswegen betonen, weil wir in der Einfachheit der Ausführung der Biozystographie einen Vorteil für die klinische Anwendbarkeit erblicken.

Wir versuchten, die Miction anfangs mit 12 Aufnahmen darzustellen. Nach unseren bisherigen Erfahrungen scheint es aber, dass man diesen Vorgang mit 6 Phasenbildern sich gut vergegenwärtigen kann, zumal die längere erste Hälfte der Blasenentleerung mit merkwürdig langsamen Formveränderungen einhergeht.

Die Technik der Biozystographie gestaltete sich schliesslich etwa folgendermassen : Wir injizierten eine gewisse Menge indifferenter Flüssigkeit mittels Katheters in die leere Harnblase und bestimmten die Ausflussgeschwindigkeit derselben d. h. die Dauer der Miction. Mit Rücksicht auf unsere Erfahrungen empfehlen wir eine geringe Blasenfüllung von etwa 120—150 ccm zu verwenden. Die Zeitdauer der Miktion dividiert man mit der Zahl der beabsichtigten Phasenaufnahmen um die Länge der Aufnahmeintervalle zu bestimmen. Nimmt man z. B. 140 ccm Flüssigkeit und will man 6 Aufnahmen machen, so kann man bei einer Ausflussgeschwindigkeit von

18 Sekunden die Aufnahmen in je 3 Sekunden aufeinander folgen lassen. Nachdem wir die Ausflussgeschwindigkeit festgestellt hatten, füllten wir dieselbe Menge Kollargollösung in die Blase. Um die Bilder kontrastreicher zu gestalten, empfiehlt es sich, eine stärkere, 4—5 proz. Kollargollösung zu verwenden. Wir liessen die Versuchsperson auf dem Rücken liegen und stellten mit der Blende die Blasengegend ein. Der Blendenrand soll mit dem unteren Rand der Symphyse ungefähr abschneiden.

Die Aufnahmen machten wir auf 25 cm breiten Filmstreifen (Schleussner-Röntgenfilm), die für 6 Aufnahmen ca. 125 cm lang sein müssen, da der Durchmesser eines Belichtungskreises bei genauer Einstellung ungefähr 20 cm beträgt. Als Aufnahmekasette diente ein entsprechend grosses Doppelkuvert aus Pappe. Das innere, etwas kürzere Kuvert, enthielt an dem unter der Aufnahmeblende liegenden Ende 2 Verstärkungsschirme (Polyphos) und zwischen diesen liegend den Filmstreifen, der einige Zentimeter über die Verstärkungsschirme hinausragte, so dass er durch das äussere Kuvert hindurch mit den Fingern gepackt und mit diesen ruckweise in dem vorher bestimmten Tempo zwischen den Verstärkungsschirmen und unter der untersuchten Person hindurchgezogen werden konnte. Dabei musste natürlich das innere Kuvert auf der Unterlage (Holzbrett) fixiert bleiben und gleichzeitig dafür Sorge getragen sein, dass der Untersuchte nicht direkt auf das Pappkuvert zu liegen kam. Letzteres wurde durch Lagerung des Untersuchten auf ein dünnes Brett, das 1 cm über der Aufnahmekassette angebracht war, in einfacher Weise erreicht. Auf dem äusseren Kuvert waren im Abstand von 20 cm Marken angebracht, die die jeweils vorzunehmende Verschiebung anzeigten.

Die ganze Einrichtung war demnach sehr einfach und funktionierte bei unseren Versuchen gut. Allerdings sind dabei 2 oder besser 3 Personen notwendig, um die Verschiebung des Films, die Bedienung des Röntgenapparates und die Beobachtung der Urinentleerung bewerkstelligen zu können.

Das Instrumentarium, mit dem wir arbeiteten, war eine Polyphoseinrichtung mit dem Universalinduktor von Rosenthal. Die Aufnahmen wurden bei 220 Volt Gleichstrom und 60 Ampère im Primärstrom mit Polyphoseiseniridium-Röhre mittlerer Härte gemacht bei einem Plattenantikathodenabstand

von 40—50 cm. Die Exposizionszeit betrug stets unter 1/8 Sekunde.

Die Aufnahmen wurden in Rückenlage der Versuchsperson bei Ausgleichung der Lendenlordose gemacht, wobei auf eine genaue horizontale Lage des Untersuchten und vertikale Einstellung der Strahlenrichtung besonders geachtet wurde. Auf diese Weise stellen unsere Bilder die frontale Projektion der Harnblase dar. Um uns auch über die sagittale Projektion der Blase zu orientieren, haben wir bei Seitenlage Profilbilder aufzunehmen versucht. Diese Untersuchungen konnten bisher wegen der grösseren technischen Schwierigkeiten, die damit verbunden sind, noch zu keinem befriedigenden Abschluss gebracht werden. Wegen der grossen Leistung, die bei solchen Aufnahmen vom Röntgeninstrumentarium verlangt wird, ist es selbstverständlich, dass man sich zur Vornahme solcher Untersucbungen möglichst geeignete Individuen aussuchen soll. Einwandfreie, scharfe Bilder haben wir nur von einem 14jährigen Knaben erhalten. Die Aufnahmen von älteren, korpulenten Personen sind viel weniger deutlich gelungen.

Die Gefahr einer Röntgenverbrennung der Untersuchten besteht nicht, da die dosierte Strahlenmenge nach 12 Aufnahmen nicht mehr als 1 H ausmacht. Erwähnen möchten wir noch, dass die röntgenographische Ausführung dieser Untersuchungen ziemlich kostspielig ist. Um dem abzuhelfen sind wir daran, die Methode röntgenoskopisch auszuarbeiten.

Nach den durch diese Untersuchungen gewonnenen Resultaten können wir den normalen Vorgang der Miction folgendermassen darstellen. Die dreieckige Ruheform der Blase verwandelt sich gleich am Anfang der Urinentleerung in eine fast elliptische, mit dem längeren Durchmesser in der Längsrichtung. Diese Form wird ziemlich lange, weit über die erste Hälfte der Mictionsdauer, beibehalten. Nur ganz allmählich wird der Längsdurchmesser kürzer und erreicht in unserem speziellen Fall etwa nach 18 Sekunden die Länge des Querdurchmessers. Gegen Ende der Harnentleerung nehmen beide Durchmesser an Länge schnell ab, der Längsdurchmesser jedoch viel schneller. In unserem Fall betrug die Abnahme des Längendurchmessers 7 cm (vom 10½ auf 3½ cm), die des Querdurchmessers 3 cm (von 9 auf 6 cm).

Man kann eine zunehmende Erweiterung des inneren

Harnröhrenmundes und des prostatischen Teiles der Harnröhre beobachten. Eine zweite ganz bedeutende Erweiterung sieht man der rautenförmigen Grube entsprechend. Hingegen gelangte an unseren Bildern die Erweiterung der Bulbusgrube infolge der Art der Projektion nicht zur Darstellung. Schon ganz am Anfang der Miction bemerkt man eine Erweiterung der rautenförmigen Grube, die an Grösse von Phase zu Phase zunimmt. Die deutliche Erweiterung des inneren Harnröhrenmundes und des prostatischen Teiles tritt erst in den letzen Sekunden der Urinentleerung in Erscheinung. An Profilaufnahmen könnten die diesbezüglichen Verhältnisse noch deutlicher dargestellt werden.

Zusammenfassend können wir über die Kontraktion der normalen Blase sagen, dass diese eine von allen Seiten einhergehende kontinuierliche Bewegung darstellt, die anfangs langsamer, in den Endstadien der Miction schneller sich vollzieht. Da der Längsdurchmesser schneller und mehr abnimmt als der Querdurchmesser, vollzieht sich die Kontraktion der massigeren Längsmuskulatur schneller und kräftiger als die der zirkulär verlaufenden Muskelfasern. Diese Verhältnisse gelten für eine mässig gefüllte Blase bei der Entleerung ohne Harndrang, auf Aufforderung, im Liegen ohne Zuhilfenahme der Bauchpresse.

SECTION II:

PHYSIOLOGIE

SUPPLÉMENT

(TRAVAUX PARVENUS APRÈS L'IMPRESSION DU VOLUME.)

Sur les relations entre les actions excitatrices et inhibitoires.

Par M. le Dr. N. E. WEDENSKY, Prof. à l'Université de St-Pétersbourg*.

Malgré l'étude persévérante et obstinée, malgré les efforts des savants distingués, malgré les méthodes ingénieuses mises en œuvre, la physiologie du système nerveux présente encore beaucoup de problèmes graves à résoudre, je voudrais dire, beaucoup d'énigmes. Je n'en cite qu'un exemple qui se rapproche le plus près du sujet de mon rapport. Pour les centres nerveux sont établis les deux faits qui semblent être tout-à-fait contradictoires et inconciliables. D'une part, le fonctionnement du système nerveux accuse une finesse et une précision admirables dont les preuves se manifestent dans les impressions reçues par l'intermédiaire de nos organes des sens et dans l'accomplissement des mouvements très compliqués et en même temps précis. Et, d'une autre part, les centres nerveux se caractérisent par une haute irradiation, je pourrais dire par une effusion extrême des excitations dans leur masse. Ce second fait s'exprime, sur une grande échelle, dans les phénomènes, qui furent désignés par Exner sous le terme

* Mon rapport était accompagné de la démonstration de plusieurs graphiques. Comme la reproduction détaillée avec les graphiques ne conviendrait pas aux conditions prescrites, je ne donne ici qu'un extrait, en me proposant de publier le rapport complet dans un des périodiques français.

«Bahnung». Mais l'effusion des excitations se manifeste surtout dans les recherches sur les phénomènes électriques qui accompagnent l'activité des centres nerveux (Caton, Beck, v. Fleischl, B. Danilewsky, Gotch et Horsley). Enfin je citerai plus loin encore quelques exemples obtenus dans mes propres recherches.

Comment donc la précision du fonctionnement des centres nerveux pourrait s'accommoder à l'irradiation énorme ayant lieu dans le système central?

En ce qui regarde les actions d'un des centres nerveux sur d'autres et leurs influences mutuelles, on admet les deux catégories opposées de phénomènes: stimulation et inhibition.

Toutes les questions de l'innervation centrale doivent à la fin des fins être réduites à la constatation des relations justes entre ces deux formes du fonctionnement des centres nerveux.

En passant en revue les théories qui furent émises sur la nature de l'inhibition il faut reconnaître que ces théories, avec une seule exception de la théorie d'interférence des excitations, nous laissent sans aucun guide dans l'étude des phénomènes d'arrêt et des conditions de leur naissance.

Mes recherches antérieures me conduisirent à une hypothèse d'après laquelle entre l'excitation et l'inhibition doit exister une parenté intime, l'inhibition n'étant qu'un état d'excitation particulière.

Pour la base de cette conception sert la *loi de la labilité relative* qui fut établie par moi d'abord sur la préparation neuro-musculaire (1886, 1892, 1903).

Le nerf, l'appareil plus labile, est capable de reprendre un nombre d'excitations beaucoup plus élevé que la plaque terminale, formation moins labile, ne peut reproduire et transmettre au muscle. C'est pourquoi si les stimulus venant du nerf sont assez fréquents et forts, la plaque terminale les transforme, pour un laps de temps, dans un rythme plus bas et ensuite elle passe elle-même dans un état d'inactivité apparente.

Cet état ne peut être regardé comme fatigue parce qu'une simple diminution de l'intensité des irritations *(optimum)* provoque immédiatement des contractions musculaires énergiques, tandis que le renforcement de la stimulation *(pessimum)* produit un nouveau relâchement du muscle.

Pour les raisons variées, je regarde cet état comme celui d'excitation qui diffère de l'excitation commune en ce

que la plaque terminale présente dans ces conditions une altération stable non oscillatoire. Chaque phénomène d'arrêt physiologique pourrait se réduire à une telle modification dans l'appareil qui est le siège de l'inhibition.

Cette manière de voir fut confirmée et plus en détail élucidée par mes recherches sur la narcose du nerf (1900, 1903). Si l'on soumet une partie du nerf à une narcotisation, cette partie devient de moins en moins labile par rapport à des points normaux du tronc nerveux. Et voici, avant que la narcose complète s'établisse, on peut, en appliquant des irritations électriques à des points normaux du nerf, observer toutes ces relations qui sont caractéristiques pour le nerf et ses plaques terminales déjà dans les conditions normales, c'est-à-dire hors de quelque empoisonnement. Mais sur le nerf narcotisé nous tenons pour ainsi dire, tous les éléments dans nos mains, et nous pouvons suivre de pas en pas des modifications que les stimulus éprouvent en passant du trajet normal à la partie empoisonnée.

Ensuite dans mes recherches et dans celles de mes nombreux collaborateurs il fut constaté que non seulement la narcotisation, mais des influences extrêmement différentes, soit chimiques, soit physiques, soit mécaniques, aussi bien des influences positives (solutions hypertoniques, température élevée, courant constant, faradisation excessive, compression mécanique) que négatives (solutions hypotoniques, l'eau distillée, température très basse) produisent toujours les mêmes modifications fonctionnelles dans la partie altérée du nerf. Notamment, cette dernière devient de moins en moins capable de reprendre et de transmettre des excitations venant des points normaux du nerf, tandis que pendant la restitution du nerf nous observons les mêmes modifications successives dans l'ordre inverse. C'est pour cette raison que j'ai désigné l'état fonctionnel du nerf produit par des influences si différentes par un terme plus général : *parabiose*. Or, je suis arrivé à la conception qui envisage l'inhibition typique comme un cas particulier de la parabiose mais seulement produite dans l'état normal et sous l'influence des excitations physiologiques.

Dans mes recherches plus nouvelles * j'ai essayé de ré-

* Travaux du laboratoire de Physiologie à l'Université de St-Pétersbourg.

pandre ces conclusions sur l'appareil réflexe. D'abord j'ai fait les expériences sur la grenouille strychnisée. L'irritation des nerfs sensitifs avec des courants induits plus ou moins fréquents et plus ou moins forts m'a fourni une confirmation excellente de mes prévisions théoriques. En variant le caractère de l'irritant physique on peut diriger les effets observés sur l'appareil réflexe, soit dans le sens de la production des mouvements plus ou moins énergiques, soit dans le sens d'arrêt plus ou moins profond et plus ou moins étendu. Les règles établies sur la préparation neuro-musculaire s'appliquent parfaitement ici, seulement avec cette différence qui était déjà à prévoir, que dans les cellules nerveuses nous avons à faire avec des formations biologiques *encore moins labiles* que la plaque terminale.

De plus, cette manière de voir nous permet d'expliquer des phénomènes qui paraissent au premier abord être étranges et inexplicables. Je citerai un exemple singulièrement édifiant. Si l'on excite, sur la grenouille strychnisée, un nerf sensitif avec des courants induits *assez forts*, on obtient une contraction initiale courte et faible qui se succède par un relâchement complet du muscle pendant toute la durée de l'irritation. Il n'est pas difficile de démontrer que ce relâchement correspond à une inhibition parfaite de l'appareil réflexe. Et voici, si nous appliquons au même nerf sensitif la même irritation à maintes reprises, nous arriverons à observer une autre réaction : la contraction initiale passe dans un relâchement court et peu profond, qui donne ensuite place à une nouvelle contraction plus ou moins énergique du muscle. J'appelle cette forme de la réaction *le réflexe vératrinoïde.* Continuons d'appliquer la même irritation de nouveau dans quelques intervalles : nous verrons le réflexe vératrinoïde se transformer enfin dans un tétanos complet. J'ai démontré d'une manière incontestable que cette transformation successive de la contraction initiale d'abord en vératrinoïde et puis en tétanos est le résultat d'une fatigue croissante qui se développe dans la moitié sensitive de l'arc réflexe. En effet, il suffit de s'adresser à un autre nerf sensitif frais ou bien d'accorder au même nerf sensitif un repos plus prolongé, pour que le même muscle réponde de nouveau par la secousse initiale. Voici une expérience qui démontre de la manière la plus évidente ma thèse principale que, pour que l'état d'arrêt s'éta-

blisse dans un certain appareil (soit pour ce cas dans le centre nerveux moteur), les excitations doivent y arriver avec une haute intensité, et si cette intensité s'affaiblit, l'inhibition donne lieu, dans le même appareil, à des réactions positives.

La même thèse a reçu un appui aussi instructif dans les expériences où j'ai combiné des irritations de deux nerfs sensitifs : dans ce cas, les effets peuvent aussi être dirigés soit dans le sens de leur corroboration mutuelle, soit dans le sens de leur dépression mutuelle, c'est toujours en dépendance de l'intensité des irritations qui sont mises en combinaison.

Tous mes résultats ont été reproduits par M. Palladin dans l'empoisonnement par la brucine et par le phénol.

Ensuite les mêmes résultats ont été étendus à la grenouille normale par les expériences de Mlle Schischoff et de M. Schlitter.

De toutes mes recherches comme de celles que je viens de citer, ce qui ressortit toujours, qui saute aux yeux, c'est que l'irradiation surprenante des excitations a lieu dans le système nerveux : l'irritation de n'importe quel nerf sensitif de l'axe spinal peut exercer son influence sur le fonctionnement des centres réflexes très éloignés, et c'est aussi bien dans les phénomènes d'excitation comme dans ceux d'arrêt. Dans certaines conditions, il suffit pour cela déjà une seule onde d'excitation provoquée par un choc induit très moderé.

Or, il s'imposait pour moi de nouveau, dans ces cas, la question de savoir comment l'innervation normale pourrait s'arranger avec l'irradiation si répandue ?

Pour aborder cette question et pour transporter mes vues théoriques sur l'innervation des animaux à sang chaud, j'ai entrepris, en collaboration avec mon assistant M. le Prince Uchtomsky, des recherches détaillées sur le chat. Notre attention toute spéciale fut consacrée à l'étude comparée des muscles antagonistes du genou. Toutes les mesures possibles ont été prises pour que les graphiques de ces muscles fussent libres des influences de la part des muscles du voisinage.

Comme dans mes recherches précédentes, ce sont les effets de l'irritation électrique qui faisaient l'objet principal de nos observations. D'autres formes d'excitation réflexe ne nous servirent qu'en guise de comparaison.

Les phénomènes observés à la suite de l'irritation de nerfs sensitifs présentent une diversité et une variabilité énorme

suivant les conditions différentes. Ils se laissent cependant ramener sous une dépendance déterminée du caractère des excitations réflexes d'une part, et de l'état éventuel des centres nerveux eux-mêmes d'une autre part.

Les faits principaux de notre étude sur le fonctionnement des muscles antagonistes consistent en ceci :

1. Comme règle, sous l'influence de l'irritation d'un nerf sensitif le fléchisseur et l'extenseur commencent à se contracter simultanément.

2. Ensuite, lorsque le fléchisseur passe à l'état de contraction forte, l'extenseur éprouve un relâchement d'autant plus profond que plus fort est le raccourcissement actuel du fléchisseur.

3. Lorsque la flexion cesse, l'extenseur débute par une contraction, et celle-ci est d'autant plus forte que la contraction précédente du fléchisseur était plus forte.

4. Les relations notées sous 1—3 pour les actions des centres du fléchisseur et de l'extenseur se reproduisent aussi sur l'animal dans les mouvements d'origine *spontanée.*

5. La contraction initiale de l'extenseur (1) qui précède son relâchement inhibitoire peut manquer complètement, ou elle ne s'observe que dans une forme à peine perceptible, si le centre de l'extenseur se trouve à l'état d'excitation tonique assez forte et que l'irritation réflexe est à une haute intensité.

6. Au contraire, plus faible est la contraction tonique de l'extenseur lui-même et plus faible est la stimulation réflexe, la contraction initiale de l'extenseur s'exprime d'autant plus énergiquement avant que ce muscle passe à l'état de relâchement.

7. L'influence de l'empoisonnement strychnique sur les relations entre les centres de la flexion et de l'extension s'accuse essentiellement parce que la contraction initiale de l'extenseur acquiert une forme de plus en plus expressive, tandis que la contraction du fléchisseur perd progressivement de son intensité ; cependant, même dans ses conditions, si le fléchisseur arrive à se contracter très fortement, cela s'accompagne d'un relâchement de l'extenseur.

8. Dans la marche ultérieure de l'empoisonnement strychnique, le centre de la flexion répond à l'irritation réflexe par des contractions de plus en plus courtes et faibles, et ces contractions passent de plus en plus vite à l'état de relâchement ;

en même temps, le centre de l'extension gagne toujours dans ses réactions positives.

9. Enfin dans les stades encore plus avancés de l'empoisonnement on observe que l'excitation réflexe ne provoque dans le fléchisseur qu'un relâchement plus ou moins profond, et dans l'extenseur il n'y a qu'une contraction faible ou même un faible relâchement.

10. Pour résumer les observations 7—9, on peut dire que dans l'empoisonnement strychnique l'excitation réflexe laisse toujours diminuer le pouvoir du centre de la flexion à des réactions positives et le fait de plus en plus capable de passer à l'état d'inhibition. Parallèlement à l'affaiblissement des réactions positives du fléchisseur, le centre de l'extension devient toujours moins capable de passer à l'état d'inhibition profonde et acquiert toujours un pouvoir de répondre par réaction positive. Or, on pourrait dire que la strychnine n'apporte rien d'essentiellement nouveau et qu'elle exagère seulement les relations qui existent déjà dans l'innervation centrale aux conditions normales, ce qui ressort aussi des faits suivants.

11. Sur l'animal normal non empoisonné on peut observer aussi, dans certaines conditions, quelque chose d'inverse à ce qui est cité plus haut comme la règle, notamment qu'à la suite de l'irritation du nerf sensitif on obtient une inhibition de la flexion et des contractions de l'extenseur. Cette «réaction inverse» s'observe déjà avec des irritations très modérées sur un animal présentant une excitabilité réflexe *rehaussée*, par exemple à la suite des procédés opératoires ; la même réaction peut être reproduite, sur l'animal normal, à force d'appliquer à maintes reprises, les mêmes irritations réflexes.

12. Sur l'animal normal aussi bien que sur l'animal strychnisé on peut observer le réflexe vératrinoïde du fléchisseur : à mesure que le relâchement (succédant à la contraction initiale) passe dans un tétanos plus fort, l'extenseur éprouve une influence inhibitoire.

13. En général, l'inhibition produite par l'intermédiaire d'un arc réflexe long a une durée moindre que celle provoquée par un arc court. C'est pourquoi le réflexe vératrinoïde, qui accuse une inhibition de courte durée, précédée et succédée de contractions musculaires, ce réflexe ne s'observe généralement qu'avec des arcs réflexes plus longs.

Toutes ces observations peuvent être réduites à la loi de la labilité relative en admettant deux suppositions : *a)* le centre du fléchisseur est moins labile que celui de l'extenseur, et *b)* que dans les actions nerveuses coordonées l'excitation *plus ou moins forte* du fléchisseur est jointe à la naissance des excitations produisant l'état d'arrêt dans le centre de son antagoniste. En effet, nous voyons qu'à partir d'une certaine intensité de la flexion celle-ci est toujours accompagnée d'un relâchement de l'extenseur et ce relâchement est d'autant plus fort que plus forte est la flexion ; et inversement toutes les influences qui diminuent la réaction positive du fléchisseur, quelles que soient ces influences, sont toujours accompagnées d'affaiblissements de l'état inhibitoire pour l'extenseur et d'apparition de réactions positives de son côté.

Où l'action inhibitoire de la flexion sur le centre de l'extenseur prend-elle son origine? Voici une question à laquelle il est difficile de répondre avec précision. Peut-être est-elle due à certains nerfs sensitifs qui s'excitent par la flexion débutante, comme le démontre surtout M. Sherrington ; d'une autre part elle doit être attribuée, et peut-être dans un degré encore plus grand, à des relations siégeant dans l'innervation intercentrale, puisqu'elle s'observe aussi après la section des racines sensitives de la patte qui réagit. Il faut donc croire que cette influence constitue un ingrédient essentiel de tout acte coordoné, soit inné, soit élaboré durant la vie individuelle de l'animal. De plus, cet ingrédient doit être très puissant et effectif. Evidemment c'est dans l'intervention de ce facteur que l'innervation centrale trouve son correctif contre l'irradiation des excitations errant dans la masse nerveuse centrale.

Les résultats principaux de notre travail, de M. Uchtomsky et de moi, ont été ensuite confirmés par les expériences de MM. Wétukoff et Béritoff sur la grenouille. Ici l'isolation des muscles antagonistes peut être portée avec toute la rigueur possible. Wétukoff démontra avec une évidence parfaite que dans l'empoisonnement strychnique le centre du fléchisseur perd successivement en ses réactions positives et qu'il commence de plus en plus facilement à subir des influences inhibitoires. Ce n'est que plus tard que le centre de l'extenseur marche sur ses pas dans cet ordre des changements successifs.

Pour finir, je ferai encore une remarque. Tandis que je considère l'inhibition comme manifestation particulière de la loi de la labilité relative et que j'admets donc la transmutabilité de n'importe quel nerf excitant en nerf inhibitoire par rapport à son appareil terminal, je ne crois pas nier l'existence dans l'organisme, des nerfs inhibitoires spéciaux, c'est-à-dire des nerfs qui pourraient dans les conditions normales fonctionner par excellence ou même toujours comme nerf d'arrêt. Je suppose seulement que les nerfs de cette fonction doivent exercer leur action inhibitoire en vertu des mêmes relations qui ont été démontrées pour la préparation neuro-musculaire. Ces relations dans les appareils inhibitoires typiques pourraient être réalisées dans quelques combinaisons encore beaucoup plus favorables. Par exemple, l'action inhibitoire d'un nerf de ce genre pourrait s'effectuer avec une grande facilité grâce à des terminaisons spéciales du nerf qui le rendraient capable d'agir puissamment sur l'appareil subissant son influence. Cette idée a déjà été émise dans mon mémoire publié en 1903, sous une forme concrète.

Mais on peut aussi imaginer d'autres formes diverses qui réaliseraient les conditions demandées par cette présomption. J'espère que, dans l'avenir, l'étude histologique aura rapporté vraiment pour les nerfs d'arrêt quelques particularités dans la manière d'aboutir à des formations qui doivent éprouver leur action.

Das anatomische Substrat der Seele, resp. des Bewusstseins.

Von S. TSCHIRJEW. (Aus dem Physiologischen Laboratorium der Kaiserl. Wladimir-Universität zu Kiew.)

«S'il n'est pas permis ... de percer jusqu'à la nature de l'âme ni jusqu'aux lois de son union avec le corps, on peut au moins essayer de découvrir le siège ou le premier instrument de ces opérations.» *De la Peyronnie*, 1741.

Die im tierischen Organismus vor sich gehenden Prozesse gehören zu den *chemischen, physikalischen* und *biologischen* oder *vitalen.* Die *biologischen Prozesse* des tierischen Organismus *zerfallen in* 2 Gruppen: *physiologische* und *psychische.*

Wir wollen nun die biologischen Prozesse des tierischen Organismus betrachten und uns bemühen klarzustellen: *a*) welche Prozesse zu den physiologischen, und welche zu den psychischen gehören, *b)* welche charakteristischen Eigenschaften die einen und die anderen zeigen, und *c)* welches Verhältnis zwischen ihnen besteht?

Als Organ aller vom Organismus empfangenen bewussten Eindrücke und Willensimpulse, und ebenfalls als Organ überhaupt aller unbewussten psychischen Prozesse, erscheint zweifellos im Organismus des Tieres das Grosshirn und speziell die Rinde der grossen Hemisphären. Folglich, berauben wir mit der Entfernung der grossen Hemisphären eines Tieres das Organ für seine psychische Tätigkeit: *alle Prozesse, die sich in solch einem Organismus abspielen, sind* — die rein chemischen und physikalischen ausgenommen, — *physiologische Prozesse.* Zu diesen Prozessen werden folglich die einfachen und zusammengesetzten motorischen Reflexe mit Einschluss der ganzen Zweckmässigkeit dieser Bewegungen gehören; ferner die Atmungsbewegungen und die zugehörigen Reflexe, — die direkten und reflektorischen Absonderungen (Sekretion) der Verdauungs-, Haut-, Geschlechts- und anderer Drüsen, — die direkte und reflektorische Harnabson-

derung, — alle vasomotorischen Erscheinungen und die zugehörigen Reflexe, — die Erscheinungen der Wärmeregulierung, — die trophischen Erscheinungen usw. Kurz, zu den physiologischen Prozessen werden alle unbewussten Prozesse gehören, die im lebenden tierischen, des Grosshirnmantels beraubten Organismus vor sich gehen, natürlich unter Ausschluss der einfachen chemischen und physikalischen.

Als eine charakteristische Eigentümlichkeit der physiologischen Prozesse, durch die sie von den psychischen unterschieden sind, erscheint der Umstand, dass *sie alle eine gewisse räumliche Ausdehnung haben* und zu ihrer Vollziehung *einer gewissen messbaren Zeit bedürfen.* Nehmen wir irgend einen reflektorischen Absonderungsprozess, z. B. die Speichelsekretion bei Reizung der Zunge eines, nota bene, des Grosshirnmantels beraubten Tieres. Hier haben wir anfangs eine Erregung der Geschmacksnervenendigungen der Zunge und die für diese Erregung erforderliche Zeit; sodann die zur Fortpflanzung dieser Erregung längs den zentripetalen Zungennerven bis zum Zentrum der Speichelabsonderung nötige Zeit; ferner die Erregung dieses Zentrums und die hierzu erforderliche Zeit, — die Zeit, die nötig ist, um die Erregung von diesem Zentrum aus bis zur Speicheldrüse fortzupflanzen, — und schliesslich die Zeit, die erforderlich, damit die Erregung des Speicheldrüsenepithels und die Speichelabsonderung selbst eintrete.

Folglich besteht der beschriebene reflektorische physiologische Akt aus den Prozessen der Erregung der verschiedenen an ihm beteiligten Gewebe, die eine gewisse Ausdehnung im Raume besitzen, und bedarf endlich zu seiner Vollendung einer gewissen Zeit.

Nehmen wir nun ein völlig unverletztes Tier, das im Besitze aller seiner psychischen Funktionen ist, so sehen wir, dass viele physiologische Prozesse in ihm auch psychische hervorrufen.

Wir zeigen z. B. solch einem Tiere oder Menschen einen Appetit erregenden Gegenstand. Derselbe ruft, noch bevor er verschluckt wird, gleichzeitig eine Reihe physiologischer Prozesse hervor: Speichelabsonderung usw., und eine Reihe darauf folgender unbewusster und bewusster psychischer Prozesse: die Empfindung des Bildes dieses Gegenstandes in den Sehsphären. Die Eindrücke, die der Organismus durch Vermittelung

der physiologischen Prozesse der Erregung der Endapparate der äusseren Sinnesorgane und vermittelst der Fortpflanzung dieser Erregung in die Rindenzentren bis zu bewusster Wahrnehmung in diesen Zentren von den Gegenständen der Aussenwelt erhält, — das sind eben *diejenigen primären psychischen Akte, aus denen sich erst später alle übrigen entwickeln,* als da sind: sinnliche und Willensvorstellungen, mannigfaltige Assoziationen dieser Vorstellungen, das Einprägen und die Reproduktion derselben, das Denk- und Schliessungsvermögen usw., endlich Bewusstsein und Selbstbewusstsein oder sogenanntes Ichbewusstsein.

Für die psychischen Prozesse ist charakteristisch, erstens, dass sie alle dadurch, dass die Aufmerksamkeit auf sie gerichtet wird, *bewusst wahrgenommen werden können.*

Zweitens, *haben* die bewussten psychischen Prozesse *keine bestimmte räumliche Ausdehnung;* was aber die Zeit betrifft, so *vollziehen sie sich* unzweifelhaft *in der Zeit,* weil sie *nicht nebeneinander bestehen,* sondern *der Reihe nach* durch den Fokus des Bewusstseins hindurchgehen, so dass wir die Möglichkeit haben, die Zeit ihrer Dauer zu messen.

Drittens, besteht ein Unterschied zwischen physiologischen und psychischen Erscheinungen darin, dass *die ersteren durch unsere Sinnesorgane wahrgenommen werden und Gegenstand der Forschung unter Beihilfe der äusseren Erfahrung sind,* während die letzteren *durch unsere Sinnesorgane gar nicht, sondern nur mit Hilfe der inneren Erfahrung oder Selbstbeobachtung wahrnehmbar sind.* Mit anderen Worten: die ersteren können als Gegenstand der *objektiven* Forschungsmethode dienen, die letzteren — nur der *subjektiven.*

Als Grenze zwischen den physiologischen und psychischen Prozessen im Gehirn dienen die Stellen, wo die Aufnahme der Erregungen der äusseren Sinnesorgane zuerst erfolgt; und das Verhältnis zwischen den sie bedingenden physikalischen Prozessen und den psychischen wird durch die psychophysischen Gesetze von E. H. Weber und G. Th. Fechner bestimmt, die als Zwischenstufe physiologische Prozesse in sich einschliessen.

Es unterliegt nicht dem geringsten Zweifel, dass die psychischen Prozesse des tierischen Organismus ebenfalls ihr anatomisches Substrat im Gehirn haben, und mit der vorlie-

genden experimentellen Untersuchung wird eben bezweckt, den Versuch zu machen, auf experimentellen Wege die Stelle im Gehirn zu bestimmen, wo sich die Gewebe befinden, deren Unversehrtheit eine conditio sine qua non für die Möglichkeit der Existenz einer seelischen Tätigkeit, resp. des Bewusstseins bildet.

*

Der grosse Philosoph und Naturforscher *Descartes*[1] (*Cartesius*, 1596—1650) sagt in Discours V. seines Werkes «La Dioptrique», an der Stelle, wo er von den Bildern der Aussenwelt in unserem Auge spricht: «qu'il se forme derechef une peinture 789 (vergl. die Abbildung), assés semblable aux obiets V, X, Y, en la superficie interieure du cerveau, qui regarde ses concavités. Et de là ie pourois encore la transporter iusques à une certaine petite glande (nach der Abbildung zu urteilen: gl. pinealis), qui se trouve environ le milieu de ces concavités, & est proprement la siege du sens commun».

So hat also schon *Descartes* in der ersten Hälfte des 17 Jahrhunderts im Gehirn ein gewisses anatomisches Substrat der Seele angenommen und behauptet, dass die Seele, oder «sens commun» sich gerade in der gl. pinealis befindet.

Der berühmte englische Anatom Th. Willis[2] glaubte, dass, wenn irgend ein äusserer Teil der Seele, z. B. irgend ein Sinnesorgan angegriffen, die impressio sensibilis (z. B. species optica), sich in das Innere fortpflanzend, die corpora striata erreicht und hier erst die perceptio sive sensus internus sensionis communis erfolgt; geht diese impressio weiter durch das corpus callosum, so folgt auf den sensus die imaginatio; wenn jedoch endlich die fluctuatio spirituum den cortex des Gehirns erreicht hat, so bringt dieselbe in der Rinde einen Abdruck eines Gegenstandes der Aussenwelt hervor, und ruft, nachdem sie von dort reflektiert worden, die Reproduktion des Gegenstandes durch das Gedächtnis hervor; diese sensibilis impressio kann von den corpora striata, dem

[1] *Oeuvres de Descartes*, publ. par Ch. Adam et P. Tannery, t. VI., Discours de la Méthode et Essais. La Dioptrique. Des Images qui se forment sur le Fonds de l'Oeil. Discours Cinquième, pp. 128—129, Paris 1902.

[2] Cerebri Anatome, Nervorumque Descriptio et Usus. Caput XI., S. 83. Amstelodami, M.DCLXIV (1664).

corpus callosum und der Hirnrinde in Form verschiedener motus locales und anderer actiones: appetitus (Bestrebungen, Triebe), memoria, phantasia etc.[1] zurück reflektiert werden.

De la Peyronnie[2] gelangt in der ersten Hälfte des 18. Jahrhunderts auf Grund der Sektionsbefunde von 16 frischen und alten Fällen von Gehirnerkrankungen beim Menschen zu Folgerungen, wie diese: 1, «l'âme ne réside pas dans toute l'étendue de la substance du cerveau, prise collectivement, — 2, elle (l'âme) ne réside non plus dans la glande pinéale, — 3, nous ne trouverons pas non plus l'instrument de ces fonctions dans les corps cannelés (corpora striata), quoiqu'un Anglois (Th. Willis) de grande réputation y ait placé le *sensorium commune,* — 4, il resulte des observations que nous venons de rapporter, que les fonctions de l'âme ne dépendent point du cervelet, de ses péduncules, de ses cordons, des *nates*, des *testes*, de la glande pinéale, des corps cannelés, des couches des nerfs optiques, ... ni enfin de la substance corticale du cerveau, ... il paroît, qu'on peut conclure, *que le corps calleux est le siége des fonctions de l'Ame.*» So bleibt denn *De la Peyronnie* entschieden beim corpus callosum als dem Sitze der Seele stehen.

Diese Forschungen wurden jedoch, ungeachtet der faktischen Seite derselben, von den französischen Gelehrten abgelehnt.

So sagt Magendie[3] bei der Demonstration eines Kaninchens, bei dem mit den Grosshirnhemisphären die gl. pinealis entfernt worden war: «Si Descartes eût en l'idée de faire cette expérience, il n'eût pas émis une hypothèse à jamais absurde» und zeigt, dass die Durchschneidung beider «rênes de l'âme», d. i. taeniae thalamor. optic., keinerlei Bewegungen

[1] Die «Cerebri Anatome» des Th. Willis ist in einem so schlechten Latein verfasst, dass ich genötigt war, meine Zuflucht zu meinem verehrten Kollegen, Herrn Prof. der klass. Philologie Lezius zu nehmen, um mir wenigstens einigermassen den Inhalt dessen klar zu machen, worüber an dieser Stelle des berühmten alten (1664.) Werkes gehandelt wird.

[2] Observations, par lesquelles on tâche de découvrir la partie du Cerveau où l'Ame exerce ses fonctions. Mémoires de l'Académie Royale des Sciences. Année 1741, p. 199, Paris, 1744.

[3] Leçons sur les fonctions et les maladies du système nerveux. T. I. p. 201. Paris, 1841.

hervorruft. Er meint mit Hilfe dieser unkomplizierten Operationen und Untersuchungen die Unnötigkeit der gl. pinealis mit ihrer pedunculi und taeniae thalam. opt. für die Seele, d. h. die seelischen Funktionen nachgewiesen zu haben.

Flourens[1] sagt: «Les lobes cérébraux concourant effectivement, par tout leur ensemble, à l'exercice de leurs fonctions, il est tout naturel, qu'une de leurs parties puisse suppléer à l'autre, que l'intelligence, puisse conséquemment subsister ou se perdre par chacune d'elles. Et voilà bien plus de raisons qu'il n'en fallait pour placer tour à tour *le siège de cette intelligence* dans chacune de ces parties, et pour l'exclure ensuite tour à tour de chacune. L'erreur consistait à ne considérer que tels ou tels points donnés des lobes cérébraux, quand il fallait les considérer tous.» Weiter fügt er hinzu, dass alle diese mehr oder minder umfangreichen Verletzungen des Gehirns nur beweisen, «*qu'une lésion déterminée des lobes cérébraux, quel qu'en soit le siège,* peut très bien, pourvu qu'elle ne dépasse pas certaines limites, coexister avec l'exercice de fonctions intellectuelles; tandis qu'il n'est aucune lésion de ces organes, *quel qu'en soit le siège encore*, qui, dès qu'elle dépasse certaines limites, puisse coexister avec ces fonctions.»

Kurz, ohne irgend welche speziellen Experimente vorgenommen zu haben, spricht Flourens a priori allen Versuchen, das anatomische Substrat der Intelligenz zu bestimmen, — sowohl den der Vergangenheit angehörenden, als den künftigen — jede Glaubwürdigkeit ab, weil er nur zu sehr davon überzeugt ist, dass «les fonctions intellectuelles», wie auch die anderen Gehirnfunktionen keinen bestimmen Sitz im Gehirn haben, sondern im ganzen Grosshirn verteilt sind.

So wurde denn die Frage von der Lokalisation der Seele dank Magendie und Flourens aus der Reihe der Fragen, deren Lösung auf experimentellen Wege zu erfolgen hatte, ausgeschlossen.

Indessen sagte schon G. A. Treviranus[2] «Die innige Vereinigung aller ungleichartigen Hirnorgane unter sich und

[1] Recherches expérimentales sur les Propriétés et les Fonctions du système nerveux etc. Sec. éd. §. VI.: Détermination du siège de l'âme, pp. 264—265. Paris, 1842.

[2] Biologie oder Philosophie der lebenden Natur etc. Bd. VI., Abth. 1., S. 161. Göttingen, 1821.

mit der im Innern der Hirnmasse über der grauen Hervorragung des Trichters liegenden Ansammlung von Mark vermittelst des Gewölbes und der sich nach allen Seiten erstrekkenden Fortsätze dieser Masse, giebt einen Grund zur Erklärung der Einheit des Bewusstseyns bey aller Mannichfaltigkeit der Empfindungen und zur Beantwortung der Frage: Wie ein Eindruck auf einen einzelnen Sinnesnerven Erinnerungen, Gefühle und willkürliche Handlungen veranlassen kann, die sich auf Gegenstände von ganz verschiedener Beschaffenheit beziehen.»

Gehen wir nun zu den pathologisch-anatomischen Beobachtungen der Neurologen über.

Bereits Sir Everard Home* teilt zu Anfang des vorigen Jahrhunderts die folgenden von ihm gemachten Beobachtungen über die Wirkung des partiellen Druckes auf die Gehirntätigkeit mit: «Although the quantity of water may be so much increased without material injury to the functions of the brain when the skullis not ossified, yet after that period even a few ounces in the lateral ventricles has been known to produce so much undue pressure, as to bring on head ache, general uneasiness, a sensation as if the head were too large, loss of spirits, convulsions, loss of memory of recents events, idiotism, insensibility, and death.» «Blood in the lateral and third ventricles was attended by repeated fits of vomiting and coma.»

Das Stirnbein war bedeutend verdickt und drückte «on both of the anterior lobes of the brain», wobei «heaviness, loss of memory, depression of spirits bordering on idiotism» zur Beobachtung gelangten.

In einem anderen Falle wieder waren das Stirnbein und eins der Scheitelbeine bis auf 1/8 Zoll verdickt und übten einen Druck aus: «on the anterior lobes of the brain, both anteriorily and latterally, with thickening of the pia mater, spasms in the lower extremities, and total loss of memory, so that the person did not know what he had done a few hours before: although in other respects in health.» — «A deep wound into the right anterior lobe of the brain, attended

* Observations on the Functions of the Brain. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. 1814, Part II, p. 469. London.

with inflammation and suppuration, produced no sensation whatever; the senses remained entire, and the person did not know that the head was injured.»

F. W. Hagen[1] sagt in seiner «Psychologie und Psychiatrie» betitelten Arbeit: «Die Bewusstlosigkeit tritt in solchen Fällen immer ein, wenn der drückende Körper eine solche Lage und Ausdehnung bekommt, dass er gegen den Mittelpunkt des Gehirns drückt.»

Ferner gelangten die Neuropathologen seit den frühesten Zeiten bis auf die Gegenwart auf Grund ihrer Beobachtungen zu dem gleichen Schlusse, dass nämlich bleibende Veränderungen der Wände des Infundibulum, des fünften, der Seiten- und des dritten Hirnventrikels, endlich Tumoren und Blutergiessungen in diese Hohlräume zu dauerndem Bewusstseinsverlust, soporösem Zustande, Koma führen, aus denen eine Rückkehr zu den normalen psychischen Funktionen nicht vorkommt.

Indessen sagt Prof. H. Nothnagel in seiner «Topischen Diagnostik etc.» (Berlin, 1879, S. 508.) «Weniger im Interesse der Diagnose, als vielmehr der Vollständigkeit wegen, erscheint es uns wünschenswert, der Beteiligung der Ventrikel, wie sie bei einigen Prozessen sich ereignet, eine besondere Besprechung zu teil werden zu lassen», und gelangt in der Tat nach Durchsicht der hierhergehörigen Krankengeschichten zu dem Schlusse, dass es keine beständigen und charakteristischen Erscheinungen bei Blutergiessungen in die Seitenventrikel giebt.

Die Erkrankungen der hypophysis cerebri, des tuber cinereum und des corpus callosum betreffend, sind in der neuesten Literatur folgende Hinweise vorhanden.

V. Horsley[2] entfernte bei 2 Hunden die gland. pituitaria. Dieselben lebten 5—6 Monate und liessen keinerlei Krankheitserscheinungen erkennen.

G. Vassale und E. Sacchi[3] zerstörten bei Hunden und Katzen die hypophysis cerebri per os; im günstigsten Falle

[1] R. Wagners Handwörterbuch der Physiologie etc. Bd. II., S. 705. Braunschweig, 1841.

[2] Modern Pathology of the central nervous System. The Lancet 1886, N° 1. zit. nach Neurol. Zentralblatt.

[3] Sulla distruzione della ghiandola pituitaria. Revista sperim. di frenatria etc. 1892. Vol. XVIII. Cit. nach Neur. Zentralblatt.

gingen die Tiere nach 10—46 Tagen unter den Erscheinungen von Apathie, Somnolenz, schwankendem Gang, klonischen und tetanischen Krämpfen u. a. m. ein.

Friedmann und Maass [1] exstirpierten bei Katzen die Hypophyse und fanden keine Veränderungen.

Dr. Sakowitsch [2] verletzte den tuber cinereum, entweder von oben her, indem er die lobi frontales des Tieres emporhob, oder von unten her, indem er die sella turcica trepanierte, oder den erwähnten tuber direkt mit der Nadel zerstörte, und bemerkte nur eine Temperaturerhöhung bis zu 43° C.

Richard Schutz [3] macht von einem Gliom der gl. pinealis s. conarium Mitteilung. Er benutzte diesen Fall und gelangte bei der Zusammenstellung aller in der Litteratur bekannten Fälle (den eigenen mit inbegriffen) von Tumoren dieser Drüse zu folgender Schlussfolgerung: «Wir können Tumoren dieser Stelle höchstens mutmassen, wenn bei intensivem Hinterkopfschmerz keine Lähmungserscheinungen, keine Sensibilitätsstörungen bestehen etc.»

Ph. Zenner [4] macht über einen ovalen ($1^1/_4 \times 1^3/_4$ Zoll grossen) Tumor der gl. pinealis Mitteilung, der durch hydrocephalus int. bedingt war. Intra vitam wurde anfangs Schmerz im Hinterkopf und später Verlust des Sehvermögens and Verfall der Psyche beobachtet.

Ransom [5] spricht von einem Tumor des corpus callosum. Es gelangten psychische Störungen und Störungen des Sehvermögens zur Beobachtung. Der Tumor nahm seinen Anfang in der Mitte des corpus callosum und wuchs in die Ventrikel hinein.

Zingerle [6] teilt einen Fall von Sarkom des corpus callosum mit, das von der rechten tænia thalami opt. seinen An-

[1] Zur Totalexstirpation der Hypophysis. Neur. Zentralblatt, 1900, S. 1037.

[2] Über den Einfluss des Tuber cinereum auf die Temperatur der Tiere. Neur. Zentralbl. 1897, S. 520.

[3] Tumor der Zirbeldrüse. Ibidem, 1886. S. 439—445 u. 500.

[4] A case of Tumor of the pineal gland. zit. n. Neur. Zentralblatt, 1893.

[5] On tumors of the corpus callosum. Brain. 1895. Zit. n. Neur. Zentralblatt, 1896.

[6] Zur Symptomatik der Geschwülste des Balkens. Jahrbuch für Psychiatrie und Neurologie, 1900, XIX, S. 367, Zit. n. Neur. Zentralbl. 1902.

fang genommen. Intra vitam bestand Schwachsinn, Blindheit und Balkenataxie.

Dr. VOEGELE[1] teilt einen Fall von psychischer Erkrankung und physischer Schwäche infolge von Tumor mit, der von der hypophysis cerebri ausging und auf die lobi frontales drückte.

Und endlich gelangte A. GIANELLI[2] auf Grund einer Zusammenstellung zahlreicher Krankengeschichten mit nachfolgender Sektion zu dem Schlusse, dass bei Neoplasmen in dem Frontalteile des Gehirns vorzüglich psychische Erkrankungen mit Veränderung des Charakters des Kranken beobachtet werden. Zu demselben Resultate gelangte früher noch Hr. P. FLECHSIG.

Unlängst lag im Kiewer Militärhospital ein syphilitischer Soldat. Er war stark abgemagert, lag gewöhnlich bewegungslos, nahm keine Nahrung zu sich, wenn man ihn nicht zwangsweise fütterte. Besonders merkwürdig war die völlige Abwesenheit des intellektuellen Lebens. Zeitweise schien das Bewusstsein zurückzukehren und dann stöhnte er infolge von Schmerzen in verschiedenen Körperteilen und von Kälteempfindung in den Extremitäten. Da er alter Syphilitiker war, so wurden ihm Quecksilberinunktionen gemacht, dieselben kamen aber wahrscheinlich zu spät und er starb. Die Autopsie ergab, entsprechend den laminæ septi pellucidi, einen Tumor von geringer Grösse mit geröteter Umgebung, aller Wahrscheinlichkeit nach — ein in Aufsaugung begriffenes Gumma.

So haben denn die Erkrankungen der hypophysis cerebri nach den Beobachtungen der letzten zwanzig Jahre keinerlei bestimmte Resultate ergeben; die Erkrankungen des conarium wiesen als ständiges Symptom hartnäckigen Hinterkopfschmerz auf; erst die Erkrankungen des corpus callosum und der benachbarten Regionen rufen als ständige Begleiterscheinung psychische Erkrankungen hervor. Wie wir gesehen haben, ergaben die Beobachtungen DE LA PEYRONNIES ein gleiches Resultat: er gelangte zu der Annahme, dass die Seele, als

[1] Beitrag zur Kenntnis der Stirnhirnerkrankungen, Neur. Zentralblatt, 1898, S. 225.

[2] Gli effetti diretti ed indiretti dei neoplasmi encefaliti etc. Zit. n. Neur. Zentralblatt, 1897.

Gesamtheit aller psychischen Funktionen, ihren Sitz im corpus callosum hat.

Wenn wir berücksichtigen, dass einerseits die Erkrankungen des corpus callosum und der frontalen Gehirnteile (Flechsig, A. Gianelli) gewöhnlich mit psychischen Störungen verbunden sind, und dass andererseits der Verlust bedeutender Gehirnmassen bei penetrierenden Verletzungen des Stirnbeines nach der Heilung keinerlei Einfluss auf die psychischen Funktionen ausübt (De la Peyronnie, Home u. a.), muss man annehmen, dass in der Nachbarschaft des corpus callosum und nach innen von der frontalen Gehirnregion sich diejenigen Gewebe befinden, deren Erkrankung eben Störungen der höheren psychischen Funktionen hervorrufen.

Der berühmte Kenner des menschlichen Gehirns, der Leipziger Professor P. Flechsig[1] gelangte im Jahre 1891 auf Grund von am menschlichen Fœtus und Neugeborenen angestellten Gehirnforschungen, — wobei er die gleiche Untersuchungsmethode anwandte, mit Hilfe deren er früher zur Klarheit über die Rückenmarksstränge gelangt war — dazu, den folgenden allgemeinen Hirnbauplan zu konstruieren. Diesem Plane gemäss teilte er alle Rindenzentren in «Sinneszentren» und «Associationszentren» ein oder, wie er in seiner am 31. Okt. 1891 in der Leipziger Universitätskirche vorgetragenen Rektoratsrede[2] sie zu benennen vorschlägt: «Wahrnehmungszentren» und «Koagitationszentren». Die ersteren sind unmittelbar durch Projektionsfasern mit den niedriger gelegenen Zentren — den Zentren des Mittelhirns, des verlängerten und Rückenmarks — verbunden und zwar sowohl durch zentripetale, als zentrifugale Fasern. Hierher gehören: die Zentren der Extremitäten, des Rumpfes, der Rede, die Seh-, Gehörs- und Geruchszentren. Sie nehmen ihrer Ausdehnung nach nur ein Drittel der ganzen Gehirnoberfläche ein.

Die letzteren Zentren sind Associationszentren von besonderem Bau und zwischen die ersteren eingeschaltet. Er unterscheidet hauptsächlich deren drei: das vordere oder frontale, das mittlere oder insulare und das hintere oder parieto-occipito-temporale. Die grösste Ausdehnung besitzt das hin-

[1] Über ein neues Einteilungsprinzip der Grosshirnoberfläche. Neurol. Zentralbl., 1894, S. 674.

[2] Gehirn und Seele. Zweite Ausgabe. Leipzig, 1896.

tere. Diese Zentren nehmen ihrer Ausbreitung nach zwei Drittel der Gehirnoberfläche ein.

Die an erster Stelle genannten Zentren sind vorzüglich diejenigen Stellen des Gehirns, wo die einfachsten, primären psychischen Akte entstehen; die an zweiter Stelle genannten bilden die Bereiche der komplizierteren, höheren psychischen Prozesse.

Die Wahrnehmung der auf unsere Sinnesorgane wirkenden Gegenstände und Erscheinungen der Aussenwelt erfolgt in den Sinneszentren oder Wahrnehmungszentren, doch die kompliziertere und höhere psychische Tätigkeit in den Associationszentren oder Koagitationszentren. Die wichtigste Rolle in der psychischen Tätigkeit spielt das hintere Zentrum; das Zentrum jedoch, dessen Tätigkeit *mit der Vorstellung von der eigenen Persönlichkeit als eines handelnden Wesens* verbunden ist, ist das in den Frontalwindungen gelegene *vordere Zentrum*. Eine starke Entwickelung dieses Zentrums fällt beim Menschen mit «seelischer Superiorität» zusammen. «Man wird hier u. A. auch an die Fähigkeit zu denken haben *die Aufmerksamkeit nach persönlichen Motiven, d. h. willkürlich zu lenken*, welche bei doppelseitiger Erkrankung regelmässig verloren geht».

So sind also nach Prof. Flechsig nicht alle Koagitationszentren oder Denkorgane physiologisch gleichbedeutend und das Zentrum, das vorzüglich mit dem Bewusstsein und Selbstbewusstsein verbunden ist, ist das Frontalzentrum.

Ich will hier nicht viel von einer anderen, dem berühmten spanischen Histologen, Prof. S. Ramon y Cajal angehörenden, den Bau und die Funktionen des Gehirns betreffenden Hypothese reden. Er kritisiert die einzig mögliche und wirklich in Einklang mit gut beobachteten Tatsachen der Neuropathologie stehende Flechsigsche Hypothese und stellt seine «Theorie» [1] auf, deren Inhalt in Kürze mitzuteilen ich nicht unternehmen mag; denn dieser «Theorie» liegt die vom physiologischen Standpunkt völlig unmögliche Neuronenstrukturtheorie des Zentralnervensystems zu Grunde, die — worauf ich bereits Gelegenheit hatte hinzuweisen [2] — ihre Entstehung

[1] Studien üb. die Hirnrinde des Menschen. 5. Heft. Leipzig, 1906.

[2] Propriétés éléctromotrices du cerveau et du coeur. Journ. de Physiol. et de Pathol. gén. No 4. Juillet 1904. S. 678.

den Bildern von nach der C. Golgischen Methode gefärbten geschrumpften Zellen des Zentralnervensystems verdankt. Einer derartigen Hypothese können nur Leute anhängen, die kein einziges gelungenes Experiment ausgeführt und ausserdem über dasselbe nicht nachgedacht haben. Man könnte mir vielleicht psychologische Tatsachen anführen, die zu Gunsten der Neuronentheorie sprechen, z. B. die Beobachtungen des Prof. N. Uschinsky.[1] Dieser Forscher erhielt bei Reizung der hinteren Wurzeln des Rückenmarks des Frosches im durchschnittenen n. ischiadicus keine reflektorische negative Schwankung und erklärt das durch Öffnung(!) der Neurone. Das ist aber nur *seine* Erklärung, die dazu noch als sehr wenig gelungen bezeichnet werden muss, weil derselbe Frosch, wenn sein n. ischiadicus nicht durchschnitten wäre, wahrscheinlich reflektorische Muskelkontraktionen bei Reizung der hinteren Wurzeln des Rückenmarks gezeigt hätte; und wenn er keine elektrische Schwankung am Nerven selbst erhalten hat, so beweist das nur die Richtigkeit der Annahme, die auch aus meiner obenerwähnten Arbeit folgt, dass wir nämlich, wenn wir den zentripetalen Nerv irgend einer unverletzten Zelle des Zentralnervensystems reizen, nicht imstande sind, in derselben und in ihrem zentrifugalen Nerven irgend welche elektrische Schwankung hervorzurufen.

*

Bevor wir jedoch an die Darstellung der Untersuchungen selbst gehen, wollen wir der vollständigen Übersicht halber nachsehen, wie die Philosophen und Psychologen sich zu der Frage von der Seele stellen.

Von den metaphysischen Hypothesen über das Wesen der Seele sind meiner Ansicht nach folgende zwei am meisten bemerkenswert: die alte Hypothese von Ed. Beneke und die neueste, die monadologische von Hrn J. S. Prodan. Die erstere nimmt an:[2] «l'âme et les facultés primitives de l'âme (qu'a

[1] Zentralbl. für Physiologie. 1900, Bd. XIII, S. 6.

[2] Nouvelle Psychologie du Dr. Beneke, composé etc. par G. Raul, traduite de l'allemand etc. par J. Blockhuis. Gand, 1861, S. 17. Anm. Leider besitzt die Bibliothek der Kiewer Universität das Originalwerk von Dr. Eduard Beneke: Die neue Psychologie etc. Berlin, 1845, nicht, weshalb ich den französ. Text benutzte.

l'âme de voir, d'ouïr etc.): c'est la même chose. Les facultés de l'âme humaine constituent l'âme . . . qui sont innées de l'âme et d'où procédent toutes les autres facultés et forces animiques». Ferner setzt diese Hypothese eine beständig in derselben Weise, wie die anderen Körpergewebe sich entwickelnde und vervollkommnende Seele voraus:[1] «les forces ou les éléments, que le corps s'approprie, se fusionnent toujours avec celles fondées antérieurement de façon que l'homogène vienne à l'homogène . . . La même chose est aussi valable . . . pour les éléments (les facultés et les impressions) de l'âme: l'homogène attire l'homogène et se fusionne en un tout . . . Le corps continue sa vie intime en prenant de l'externe ce dont il forme continullement de nouvelles facultés homogènes. Par conséquent, c'est totalement la même opération qui régit aussi dans l'âme . . . Il en résulte que les deux espèces de forces (âme et corps) se développent suivant les mêmes lois naturelles». Weiter fragt Ed. Beneke,[2] worin der prinzipielle Unterschied zwischen den Geistes- und Körperkräften besteht? Alle homogenen Seeleneindrücke, sagt er, fliessen in ein Ganzes zusammen und dadurch werden die neuen Produkte einer solchen Entwickelung, einer solchen Vereinigung für das Bewusstsein immer klarer und klarer; doch wenn sich diese Produkte sogar aus Millionen von Spuren zusammensetzten, so würden sie auch dann keinen grösseren Platz im Raume einnehmen. Im Körper vereinigen sich die Gewebe auch durch allmähliche Aggregation und Hinzutreten homogener Teile, die sich zu komplizierteren, in ihrer räumlichen Ausdehnung allmählich zunehmenden Gebilden vereinigen. Kurz, gemäss dem Gesetze der Anziehung des Gleichartigen, *arbeitet die Seele, ohne irgend welche räumliche Ausdehnung zu besitzen, das Bewusstsein aus, während die Materie nur nach ihrer räumlichen Ausdehnung wächst.*

In der Erwägung, dass der Körper im Alter allmählich verfällt, während die Seele allmählich zunimmt und sich kräftigt, fühlt er sich zu der Annahme bewogen, dass sich der Geist oder die Seele nach dem Tode des Körpers befreit. Und um eine solche Trennung der Seele vom zerfallenden

[1] L. c. S. 224 u. 225.
[2] L. c. S. 228.

Körper verständlich zu machen, stellt er eine neue Voraussetzung auf, dass nämlich der Körper aus körperlichen Elementen oder Kräften der Materie besteht, die Seele aber aus durchaus von jener verschiedenen unmateriellen.[1]

Folglich *kann die* Benekesche *Hypothese* bis auf diese Teilung in Geist und Körper, zu der er auf Grund des fälschlich von ihm angenommenen beständigen Wachstums unseres Geistes einschliesslich bis zum Tode des Organismus selbst gelangt ist, *als vollkommen wissenschaftlich und den Tatsachen entsprechend anerkannt werden.*

Die letztere, die monadologische Hypothese, die noch von Leibnitz begründet und in letzter Zeit mit gewissen Abänderungen von Herrn Ch. Renouvier und L. Prat[2] wieder vorgebracht wurde, gehört, wie bereits oben gesagt, in ihrer neuen Gestalt dem Mag. philos. J. S. Prodan[3] an. Nach dieser Hypothese bestehen alle Körper, die anorganischen, wie die organischen, wozu auch die belebten gehören, aus Elementen der Seins-Monaden, diesen einfachsten realen Elementen, die keine räumliche Ausdehnung besitzen, und folglich unmateriell, aber real sind. Aus diesen Monaden sind die materiellen oder physikalischen Atome aufgebaut.

In den Grenzen dieser Atome müssen die Monaden ebenfalls nach Raum und Zeit begrenzt sein.

Die Monaden zerfallen ihrer Tätigkeitsquelle nach in *selbstätige* und *vikariierende* und nach der Art ihrer Funktion in *physische* und *geistige*. Die Lebewesen: Pflanzen, Tiere, Mensch bestehen aus geistigen Monaden von zweierlei Art: aus *formierenden*, «die aus der toten Materie einzelne Organe und ganze Systeme bilden», und *leitenden*, «die sowohl diese formierenden Monaden, als auch die Organe und Organismen lenken.»

Das Substrat der seelischen Prozesse nennt Herr J. S. Prodan *Seele*, und die Seelentätigkeit offenbart sich nach ihm in den Akten dieses Substrats.[4]

Die Seele des Menschen ist also eine sehr komplizierte «*Gesamtheit besonderer geistiger Monaden mit besonderer*

[1] L. c. S. 245.

[2] La nouvelle Monadologie, Paris, 1899.

[3] Organisation der Seele. Bruchstück aus der neuen Evolutionsmonadologie. Jurjew (Dorpat), 1905. (Russisch.)

[4] L. c. S. 36, 37 und 38.

geistiger Organisation» . . . und «*jeder bewusste Akt ist die Folge der gemeinsamen Tätigkeit gewisser Monaden niedrigster Ordnungen und der Tätigkeit der «Automonade» mit ihrem Systeme.*»

Dieses System von Seelenmonaden stellt sich der Autor folgendermassen vor: die homogenen Seelenmonaden sind durch eine Monade höherer Ordnung, die «*Archimonade*», zu einem individuellen Ganzen vereinigt; diese letztere ist durch eine *Archimonade* von einer anderen, höheren *zweiten Ordnund* mit anderen Archimonaden derselben Ordnung zu einem System vereinigt u. s. w.; «Schliesslich sind alle Archimonaden der höheren Ordnungen, und durch diese letzteren alle Systeme und Monadengesellschaften (die seelischen, wie die körperlichen) *einer einzigen* — der allerhöchsten Monade — der «*Automonade*» untergeordnet. So «erklärt sich» nach Herrn J. S. Prodan «*die Einheit des Bewusstseins und der ganzen Seele*», denn *die Tätigkeit der Automonade offenbart sich im Akte des Bewusstseins seiner selbst.*

Wie ersichtlich, bedeutet die monadologische Seelenhypothese besonders in der neuen Form, die ihr Herr J. S. Prodan gegeben, einen weiteren Schritt vorwärts, insofern als sie die materielle und geistige Welt umfasst und keinen prinzipiellen Unterschied zwischen den Kräften der Seele und des Körpers macht.

Doch beide genannten Hypothesen berühren gar nicht die Frage von der Stelle im Gehirn, wo die geistigen Kräfte in Aktion treten.

*

So finden denn die einfachsten, primären psychischen Akte, — die Wahrnehmung der Reize der äusseren Sinnesorgane — in den Flechsig'schen Sinneszentren oder Wahrnehmungszentren statt, und mit diesen Empfindungen oder Wahrnehmungen beginnt die psychische Tätigkeit; hingegen haben augenscheinlich alle mehr komplizierten, mit der Assoziation verschiedener primitiver Gefühle und Vorstellungen, mit dem Urteilsvermögen usw. verbundenen psychischen Prozesse nach Flechsig ihren Platz in den übrigen Rindenzentren, — den Assoziationszentren oder Koagitationszentren — in dem Denkorgan.

Diese psychischen Prozesse kommen in zwei Zuständen

vor: im *bewussten* und *unbewussten*, je nachdem, ob sie in der Sphäre unseres Bewusstseins vor sich gehen, d. h. ob wir unsere Aufmerksamkeit auf sie richten, oder nicht. Wo hat denn nun das Bewusstsein seinen Sitz, an welche Stelle des Gehirns ist die Tätigkeit desselben gebunden? Oder ist es vielleicht ziemlich gleichmässig unter alle kortikalen Zentren verteilt, — unter die ganze graue Hirnsubstanz, der die Rolle der psychischen Zentren zukommt, wie das FLOURENS annahm?

Die Beobachtungen der früheren Autoren und gleichfalls Prof. FLECHSIG's und Dr. GIANELLI's sprechen im Gegenteil dafür, dass das Bewusstsein irgendwo in den vorderen Gehirnteilen weiter nach innen von dem lobus frontalis lokalisiert ist. Und es ist schlesslich ausser Zweifel, dass «bey aller Mannichfaltigkeit der Empfindungen» (TREVIRANUS) alles für die Einheit des Bewusstseins — dafür, dass dasselbe in irgend einer unpaarigen mit allen psychischen Rindenzentren desselben verbundenen Stelle des Gehirns lokalisiert sein muss — spricht.

*

Sehen wir nun nach, was denn im Gehirn für Gewebe vorhanden sind, die nicht schon zu Geweben mit mehr oder weniger bekannter Funktion gehören und gleichzeitig unpaarig wären?

Als solche Gewebe stellen sich vor allem die grauen Massen des corpus fornicis und sodann die von seinen columnæ, crura und tæniæ gebildeten Verzweigungen dar. Zu den letzteren gehören nämlich: nach vorn die septa pellucida, die Fortsätze, die sich ringförmig um die Peripherie der septa pellucida herumbiegen, die oberen grossen kegelförmigen mit der Spitze nach vorn gerichteten und in der oberen Hälfte der septa pellucida gelegenen Fortsätze und die kleinen in der unteren Hälfte der septa pellucida verlaufenden, wobei die einen, wie die anderen, zum genu corporis callosi hinziehen; nach aussen die tæniæ semicirculares s. striæ corneæ, die jederseits zwischen nucleus caud. und thalamus opt. eingelagert sind; dann nach hinten zu die tæniæ thalamorum opt., die zu den cornua Ammoni und dem zwischen ihnen eingeschlossenen psalterium hinführenden crura post., und nach hinten unten: die crura ant. und columnæ. Ferner gehören

hierher: die Wände des tuber cinereum und infundibulum und die nervösen Teile der hypophysis cerebri und des conarium.

Der Zusammenhang aller dieser crura und tæniæ fornicis mit den Rindenzentren, diesen letzten Etappen der physiologischen Prozesse und ersten der psychischen ist bis heute fast völlig unbekannt; anderseits ist der Bau der fornix, der crura et tæniæ fornicis, der Wände des ventriculus septi pellucidi, des tuber cinereum und der nervösen Teile der beiden Drüsen: gl. pituitaria et pinealis auch nur in sehr allgemeinen Zügen bekannt.

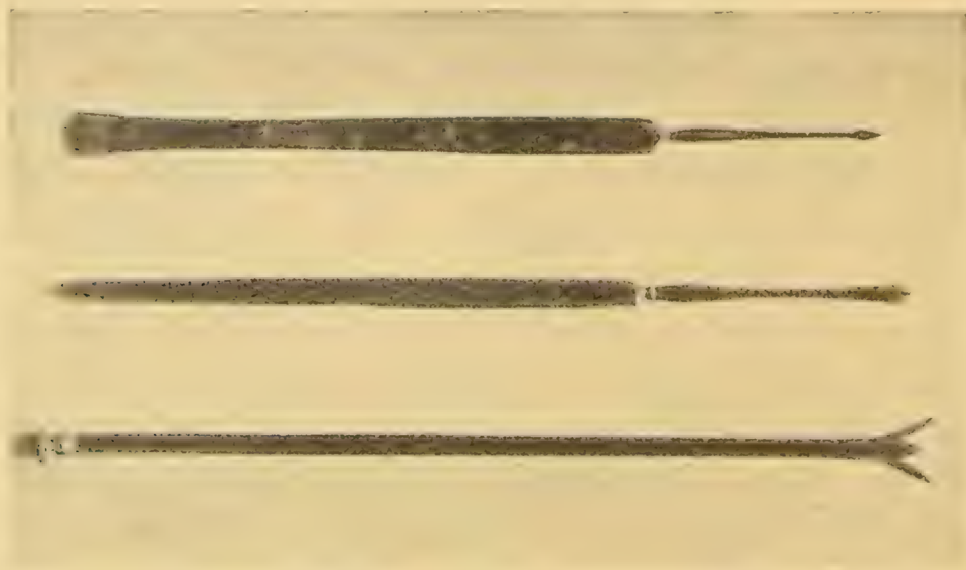
*

Hier lasse ich die Beschreibung einiger von mir an Fröschen, Kaninchen und Hunden angestellten Versuche folgen, die, obwohl gering an Zahl, dennoch derartig bestimmte, durch die Sektionsbefunde bekräftigte Resultate ergaben, dass ich es für möglich erachte schon jetzt von ihnen Mitteilung zu machen.

Wenn wir einem vermittelst eines Bandes an einen hölzernen Halter in Rückenlage befestigten Frosche die Gaumenschleimhaut durchschneiden, die hypophysis cerebri zerstören, durch die im tuber cinereum befindliche Öffnung mit der Nadel den dritten Ventrikel durchbohren und uns bemühen, die grossen Gehirnganglien unberührt lassend, seine untere vordere Wand zu zerstören, so büsst das Tier augenscheinlich seinen Willen und die bewusste Wahrnehmung der äusseren Reize ein. Wenn auf dasselbe keine genügenden äusseren Reize einwirken, so bleibt es während eines Zeitraums von unbestimmter Dauer unbeweglich sitzen. Wird das Tier hingegen einer Reizung ausgesetzt, so zeigt es dieselben komplizierten Bewegungen, wie ein der Grosshirnhemisphären beraubtes Tier.

Kaninchen spritzte ich durch eine entsprechend der vorderen Hälfte des corpus callosum angelegte Trepanationsöffnung mit der Pravaz'schen Spritze in die Höhle des Seitenventrikels unter das corpus callosum Lösungen von argentum nitricum, Formalin und Formalin mit einer Beimengung von chinesischer Tusche. Eine solche Einspritzung zog gewöhnlich völligen Verlust des Bewusstseins und Prostration des Tieres nach sich, in welchem Zustande es 3—24 Stunden verblieb, um sodann, ohne zu sich zu kommen, einzugehen.

Bei narkotisierten Tieren: Kaninchen und Hunden, trepanierte ich den Schädel ungefähr entsprechend dem vorderen Teile des corpus callosum: lateralwärts bei Kaninchen und entsprechend dem Ende der Querfurche des sulcus cruciatus bei Hunden. Durch die Trepanationsöffnung führte ich, entweder eine Nadel mit lanzenförmiger Spitze *(a)* (Kaninchen) oder eine Bernard'sche Nadel *(b)* (Hund), oder endlich eine besondere flache, ca. 3 mm. breite stumpfe Nadel ein, aus deren Spitze sich bei Druck auf das obere Ende zwei kleine mit ihren Schneiden nach oben aussen gerichtete Messerchen hervorschieben. *(c)*



Diese Nadeln führte ich, indem ich ein wenig von der fissura longitudinalis cerebri abging, um den sinus long. nicht zu verletzen, durch die obere Gehirnfläche nach unten und ein wenig nach innen ein. Wenn das Ende der Nadel sich im fornix befinden musste, liess ich bei Anwendung der an letzter Stelle genannten Nadel *(c)* die Messerchen hervorspringen und war bemüht, entweder die entsprechende Hälfte des fornix, oder den ganzen fornix zu zerstören. In anderen Fällen führte ich die Nadel schräg nach innen geneigt ein und bemühte mich, dieselbe unter dem corpus callosum zur entgegengesetzten Seite zu verletzen.

Von allen einer derartigen Operation unterzogenen Tieren will ich hier nur die weiter unten erwähnten beiden, die die Operation gut überstanden und sich völlig erholten, aufführen. Gewisse Erscheinungen verschwanden, während die übrigen stationär blieben. Die Tiere wurden nach 3 Monaten getötet,

ihre Gehirne mit Formalin gehärtet und dann einer Untersuchung, die die erfolgten Verletzungen feststellen sollte, unterworfen.

Einem durch in den Magen eingeführtes Chloralhydrat narkotisierten Kaninchen wurde der Schädel links oben lateralwärts von der Medianlinie, ein wenig nach hinten vom Vorderende des corpus callosum, trepaniert. Durch die Trepanationsöffnung wurde eine lanzenförmige Nadel *(a)* in stark nach innen geneigter Richtung eingeführt, um unter dem corpus callosum weg den fornix und dessen Verzweigungen auf der letzten Seite zu verletzen.

Nach eingetretener Bewusstlosigkeit, allgemeiner Prostation des Tieres und verschiedenen Zwangsbewegungen beruhigte sich das Tier am nächsten Tage, bewegte sich im Kreise nach *rechts* und zeigte dabei horizontalen Nystagmus der Augen und des Kopfes, besonders der Augen; das *linke* Ohr lag auf dem Rücken. Bei eingehenderer Untersuchung des Kaninchens erwies es sich, dass es auf dem *linken* Auge seelenblind war. Dem Tiere von der linken Seite und bei verdecktem rechtem Auge dargereichter Hafer und Kohl brachte keinen Eindruck auf dasselbe hervor und es schien ihm augenscheinlich das Verständnis für das Gesehene abzugehen. Bei Freigabe des rechten Auges begann es den dargebotenen Kohl zu beriechen, um ihn dann hastig zu ergreifen.

Auf dem *linken* Ohre war es offenbar auch seelentaub. Erstens rief der schrille Ton einer an sein linkes Ohr gehaltenen kleinen Metallpfeife keinerlei Bewegung dieses Ohres hervor, zweitens, hörte das Tier augenscheinlich wohl den Laut und wurde aufgeregt, schenkte aber dem Gegenstande, von dem der Laut ausging, gar keine Beachtung. Hingegen bewirkte derselbe tönende Apparat, wenn er an das rechte Ohr gehalten wurde, sofort Bewegung des Ohres, das Tier kehrte den Kopf hastig der Tonquelle zu und beroch dieselbe.

Bezüglich des Geruchsinnes konnte nur konstatiert werden, dass das Tier auf alle ihm von der linken Seite dargereichten riechenden Gegenstände nicht reagierte, während es die rechterseits befindlichen unverzüglich beroch. Die *linken* Extremitäten, die *linke* Hals- und Rumpfseite waren unempfindlich gegen taktile Reize; bei Schmerzreiz linkerseits fühlte das Tier augenscheinlich Schmerz, es wurde unruhig,

wandte aber der Angriffsstelle des Reizes keine Aufmerksamkeit zu; Schmerzreiz rechterseits zog im Gegenteil unverzüglich die Aufmerksamkeit des Tieres auf sich und wurde vermieden.

Mit der Zeit hörten die Reitbahnbewegungen und der Nystagmus allmählich auf, und es verblieben als stationäre Erscheinungen: Seelenblindheit auf dem *linken* Auge und Seelentaubheit auf dem *linken* Ohre, und bei jedem Aufmerken auf irgend welche Töne und Gesichtsbilder reagirte das Tier unter anderem mit dem rechten Ohre, während das *linke* liegen blieb. Die taktile Sensibilität der linken Extremitäten und des linken Ohres, desgleichen der Geruchsinn linkerseits blieben nur herabgesetzt. Im allgemeinen schien das Tier völlig normal.

Die ungefähr nach 3 Monaten vorgenommene Sektion zeigte (siehe die photographischen Abbildungen der Kaninchenhirnschnitte, Fig. 1 und 2), dass die durch die linke Hemisphäre eingestochene Nadel ungefähr entsprechend der hinteren Grenze des fornix unter dem corpus callosum in den rechten Ventrikel eingedrungen war, die crura fornicis rechts und den nucleus caud. dext. verletzt hatte, zuerst in ein wenig nach hinten gehender Richtung in den zum cornu Ammoni verlaufenden crus fornicis post. dex. eingedrungen war und ausserdem mit ihrem Spiess senkrecht zur Medianebene nach unten zu einen Schnitt beigebracht hatte, indem sie den fornix etwas nach hinten von der commissura anterior von seinen rechten, hinteren und lateralen Fortsetzungen abtrennte. Nicht weit von dem äusseren Rande der substantia perf. ant. dex. war sie auf den Knochen gestossen. Fast der ganze corpus fornicis rechterseits ist intakt; n. opticus dex., chiasma und tractus opt. dex. waren gleichfalls völlig unversehrt und die Hirnventrikel vollkommen frei.

Dem Hunde wurde eine Injektion von Morphium acet. gemacht, worauf er noch einer tiefen Narkotisierung durch Chloroform und Schwefeläther unterworfen wurde. Der Schädel wurde linkerseits ungefähr am linken queren Ende des sulcus cruciatus trepaniert. Durch die Trepanationsöffnung, ein wenig nach hinten vom queren linken Ende des sulcus cruciatus (Fig. 3, *x*) wurde eine Bernardsche Nadel (b) in der Richtung nach unten innen eingestochen in der Absicht, den fornix linkerseits zu verletzen.

Es erfolgte völlige Prostration des Tieres und Verlust des Bewusstseins. Am 3. Tage begann das Tier Milch zu lecken und ging im Kreise nach *links*. Ausserdem liess sich bei aufmerksamer Beobachtung an ihm feststellen: erstens, Seelenblindheit auf dem *rechten* Auge. Zudecken des linken Auges und Vorhalten eines Stückes Fleisch oder Brot vor das *rechte* rief keinerlei Reaktion von Seiten des Tieres hervor, obgleich das Tier zweifellos den dargereichten Gegenstand sah; nach Freigabe des linken Auges jedoch fasste das Tier unverzüglich den Leckerbissen. Zweitens wurde beim Tier Seelentaubheit auf dem *rechten* Ohre festgestellt. Der von einer vor das *rechte* Ohr gehaltenen Metallpfeife ausgehende schrille Ton gelangte augenscheinlich zur Wahrnehmung, das Tier wurde unruhig, wusste aber nicht, wo es den es beunruhigenden Gegenstand suchen sollte. Hingegen erregte derselbe tönende Apparat, wenn er vor das linke Ohr gebracht wurde, unverzüglich die Aufmerksamkeit des Tieres. Drittens, waren bei demselben Hunde der Geruch auf der *rechten* Nüster und die taktile Sensibilität der *rechten* Körperhälfte und Extremitäten auch fast völlig verloren. Schmerzreiz auf der *rechten* Körperseite wurde vom Tiere wahrgenommen; doch es wusste offenbar nicht, welche Stelle der Reizung ausgesetzt war. Später stellten sich Geruch und taktile Sensibilität rechterseits in bedeutendem Masse wieder ein, das Tier hörte allmählich auf, Manège-Bewegungen im Kreise nach links zu vollführen. Als stationäre Erscheinungen verblieben: Seelenblindheit auf dem *rechten* Auge und Seelentaubheit auf dem *rechten* Ohre. Im übrigen machte die Hündin gegen Ende des zweiten Monats den Eindruck eines völlig gesunden und munteren Tieres, bekam Junge und frass dieselben auf. Nach 3 Monaten wurde das Tier getötet.[1]

Die Sektion ergab, wie das die photographischen Aufnahmen der Gehirnschnitte zeigen[2] (Fig. 3, 4, 5, 6 und 7),

[1] Das Kaninchen und den Hund habe ich mehreren Kollegen von der hiesigen Universität demonstriert; die Gehirne dieser Tiere werden im Physiologischen Laboratorium aufbewahrt.

[2] Alle photographischen Aufnahmen der Gehirnschnitte von Kaninchen und Hund wurden von meinem geehrten Kollegen, dem Prof. der menschlichen Anatomie F. A. Stephanis und dessen Assistenten, Herrn Dr. Owen angefertigt, wofür ich den genannten Herren meinen herzlichen Dank sage.

dass die Nadel, die ein wenig nach hinten vom linken queren Ende des sulcus cruciatus hindurchgegangen war, den nucleus caud. sin. verletzt hatte, nach hinten links vom corpus fornicis linkerseits alle seine hinteren und lateralen crura und taeniae, die commissura ant. sin. zerstört hatte und auf 1 mm Entfernung an dem lumen des infundibulum und des tuber cinereum linkerseits vorbeigehend, nach auswärts vom tractus opt. sin. auf den Basalknochen gestossen war.

Und wieder war fast der ganze corpus fornicis mit Ausnahme seines linken hinteren Teiles intakt; die Gehirnventrikel waren gleichfalls frei.

Wir erhielten also ein Kaninchen und einen Hund, die den Eindruck von Tieren hervorbrachten, die folgender Rindenzentren beraubt wurden: des Seh-, Gehör-, zum Teil des Geruchzentrums und der Zentren, in denen das Tier das Gefühl von seinem eigenen Körper erhält (Körpergefühle) und zwar der Hund — linkerseits, das Kaninchen — rechterseits. Da aber alle die angeführten Zentren vollkommen intakt waren, als verletzt sich hingegen die hinteren und lateralen crura und taeniae fornicis erwiesen: linkerseits beim Hunde, die linke Hälfte der commissura ant. mit eingerechnet, und rechterseits beim Kaninchen, so sind wir berechtigt, hieraus den Schluss zu ziehen, dass durch diese Verletzungen die Verbindung zwischen den Rindenzentren, — und zwar beim Hunde den linken, beim Kaninchen den rechten, — und demjenigen Teile des Gehirns unterbrochen war, dessen Funktion in enger Beziehung zum Bewusstsein, dem Willen, dem Gedächtnis, dem bewussten Körpergefühl usw. des Tieres steht, mit dem Teile, von wo aus dasselbe die Aufmerksamkeit auf einen gegebenen unbewussten psychischen Prozess richtet.

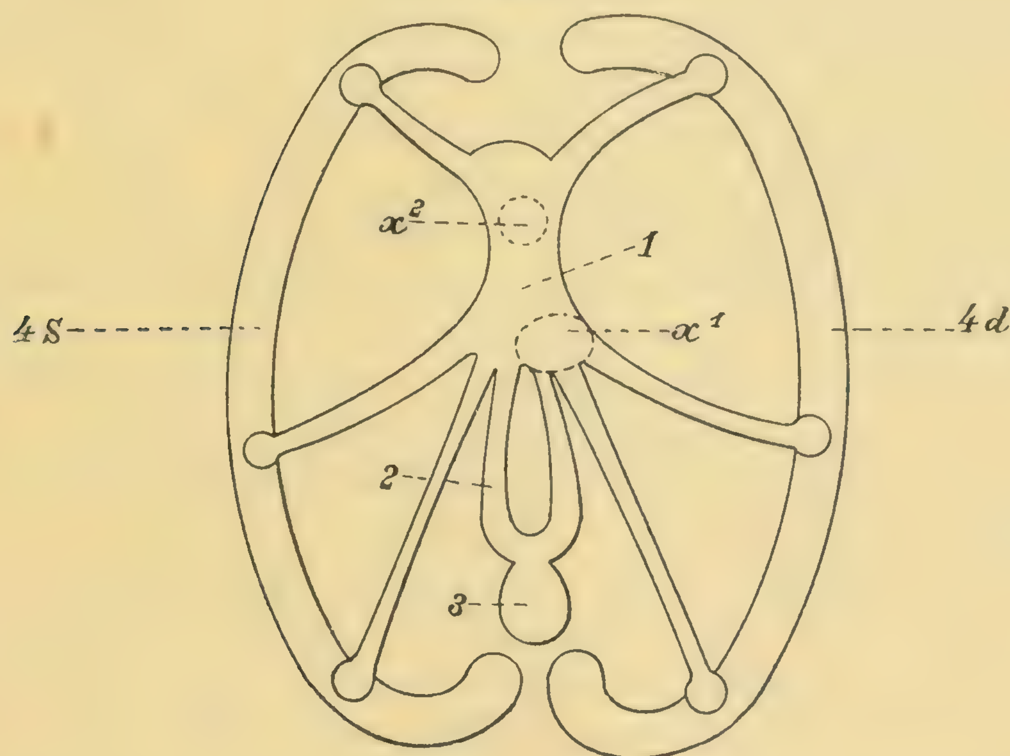
Folglich *wären wir gezwungen, als ein solches einziges Bewusstseinsorgan des Menschen und Tieres die grauen Massen des unpaarigen corpus fornicis mit Einschluss des 5. Ventrikels anzusprechen.* Die crura und taeniae fornicis wären Bahnen, die das Bewusstseinsorgan (Fig. 12., 1.) mit den kortikalen Zentren (Fig. 12, 4*s*, 4*d*) — den Orten, wo alle unbewussten psychischen Prozesse sich vollziehen — in Verbindung setzen.

Direkt zu Gunsten der Voraussetzung, dass nämlich dem corpus fornicis die Bedeutung eines Bewusstseinsorgans zu-

kommt, spricht folgender, allerdings insofern unvollkommener Versuch, als das Tier die Operation nur um 5 Tage überlebte. Die Resultate der Sektion seines Gehirnes sind photographisch dargestellt (Fig. 8, 9, 10 und 11).

Der Hund wurde durch Morphium, Chloroform und Schwefeläther narkotisiert. Durch die Trepanationsöffnung wurde dem Tiere mit einer stumpfen flachen Nadel (c) ein wenig nach vorn vom rechten queren Ende des sulcus cruciatus ein Stich beigebracht und die Nadel ein wenig nach innen und zur entgegengesetzten Seite hineingestossen; als

fig. 12.



die Nadel auf Knochen gestossen war, wurden die Messerchen vorgeschoben und die Nadel ein wenig nach oben emporgezogen.

Das Tier lag nach der Operation zirka 48 Stunden bewegungslos und ohne Bewusstsein da; das rechte Vorderbein war am ersten Tage gestreckt und die Muskulatur desselben gespannt. Am 3. Tage wurde der Versuch gemacht, durch den gewaltsam geöffneten Mund mittelst der Magensonde etwas Milch einzuflössen. Als man das Tier auf die Füsse stellte, verharrte es aufrecht auf den Füssen und machte, wenn es dazu angetrieben wurde, einige Schritte im Kreise nach links. Auf Anruf und andere Reize reagierte es absolut nicht; zeigte

also völligen Verlust des Bewusstseins. Bisweilen erhob es sich aus seiner liegenden Stellung ein wenig auf die Vorderbeine und gab, wie vorher unverändert in bewusstlosem Zustande verharrend, stöhnende Laute von sich und vollführte mit den Vorderbeinen ruckweise Bewegungen.

So lebte es noch 2 Tage, ohne zum Bewusstsein zu kommen und ging in der Nacht vom 5. auf den 6. Tag ein.

Die Sektion des Gehirns zeigte, dass die Nadel schon auf der Höhe des corpus callosum die Mittellinie erreicht hatte, sodann um ein weniges nach links abgewichen war und den corpus fornicis genau in der Mitte der Längsachse desselben mehr linkerseits zerstört hatte. Weiter war die Nadel etwas nach hinten eingedrungen, hatte den nucleus caud. sin. verletzt, die commissura ant. sin. zerstört und war durch die substantia perfor. ant. sin. dicht beim linken Winkel des chiasma nervi opt. herausgetreten.

Folglich war es in diesem letzten Falle gelungen, unter anderem den Körper des fornix selbst zu verletzen und das Tier befand sich im Zustande völligen Bewusstseinverlustes, aus welchem es bis zu seinem Tode nicht mehr zu sich kam. Da das Tier nur 5 Tage lebte, so kann vorausgesetzt werden, dass der corpus fornicis seiner ganzen Ausdehnung nach nicht funktionierte, obwohl er hauptsächlich linkerseits direkt zerstört war.

So dient denn dieser Versuch zur Bestätigung dessen, dass der corpus fornicis wirklich in sich das Bewusstsein und mit ihm die höchsten psychischen Funktionen einschliesst, die natürlich bei den niederen Tieren, die keine Assoziationszentren (nach Flechsig) haben, nur in unbedeutendem Grade — in viel geringerem Masse, als bei den höheren Tieren und beim Menschen — entwickelt sind.

Hierbei muss erwähnt werden, dass Prof. P. Flechsig in seiner Abhandlung: «Gehirn und Seele» — und er pflegt nur von Dingen zu handeln, die ihm positiv bekannt! — sagt: «Nach der Meinung *zahlreicher neuerer* (Kursivschrift von mir) Forscher ist *nur die graue Rindensubstanz der Grosshirnlappen, die Grosshirnrinde*, fähig Bewusstsein zu vermitteln. Dieser Satz ist indess *keineswegs* endgiltig erwiesen (S. 12.)»

Ferner gelangten derselbe Prof. P. Flechsig und Dr. A. Gianelli auf Grund von Zusammenstellung der beschriebenen

Erkrankungsfälle des lobus frontalis oder Stirnhirns, in dessen Nähe der fornix mit dem 5. Ventrikel liegt, zu der Folgerung, dass Erkrankungen gerade dieses Teiles mit psychischer Störung, Änderung des Charakters des Kranken, Schwächung, und völligem Verlust des Bewustseins verknüpft sind. Wenn wir uns nun ins Gedächtnis rufen, dass bisweilen tiefgehende Wunden des Stirnlappens mit Hirnsubstanzverlust und Vereiterung zur Heilung gelangten und für die Kranken fast völlig spurlos, und ohne irgend welche psychische Störung nach sich zu ziehen, vorübergingen, so leuchtet uns ein, dass alles das darauf hinweist, dass auch in den Fällen von Flechsig und Gianelli die psychische Störung nicht von der Erkrankung des Stirnhirns selbst, sondern der angrenzenden Organe — folglich der Wände des 5. Ventrikels, und hauptsächlich des corpus fornicis selbst — abhing.

Schliesslich legen, wie wir oben erwähnt haben, zahlreiche Beobachtungen der Neuropathologen seit den Anfängen bis auf die heutige Zeit dafür Zeugnis ab, dass bleibende Veränderungen der Wände der inneren Hirnhohlräume, sowie Tumoren der gen. Hohlräume und Blutergüsse in dieselben unvermeidlich zu langandauerndem, oder endgültigem Bewusstseinsverlust, soporösem Zustande und Koma führen.

Es erübrigt noch des Centrums der Schmerzempfindungen Erwähnung zu tun. Beobachtungen an Nervenkranken, besonders an Fällen von Tabes dorsalis, machen es wahrscheinlich, dass die das Schmerzgefühl fortpflanzenden Bahnen als selbständige Stränge erst im Rückenmark beginnen, während sie im peripheren Nervensystem als solche nicht vorhanden sind.

Vieles spricht dafür, dass alle Schmerzbahnen des Zentralnervensystems sich irgendwo in der Nähe des conarium (Fig. 12, 3), resp. der ganglia habenulæ vereinigen; in den tæniæ thalamorum opt. (2) befinden sich die Bahnen, durch die das Bewusstsein auf Schmerzreize reagiert.

Hiermit stehen die oben erwähnten von Schulz gesammelten Fälle von Erkrankung des conarium völlig in Einklang. Ich habe allerdings zu Gunsten dieser Annahme noch keinerlei experimentelle Ergebnisse beigebracht; doch die Nachprüfung dieser meiner Annahme auf dem Versuchswege bietet keine besonderen Schwierigkeiten.

Die Schlussfolgerungen nun, zu denen ich auf Grund

alles dessen, was vorstehend auseinandergesetzt, gelangt bin, bestehen in Folgendem:

Alle psychischen Funktionen der Tiere und des Menschen lassen sich in *bewusste* und *unbewusste* teilen. Die unbewussten psychischen Funktionen vollziehen sich in der Grosshirnrinde, die bewussten — im fornix mit dem 5. Ventrikel. *Das Organ des Bewusstseins hat also seinen Platz im fornix selbst (1) und im 5. Ventrikel;* die crura und tæniæ fornicis verbinden den letzteren mit den Rindenzentren der grossen Hemisphären (4 *d* et *s*), mit dem conarium (3).

Wenn das Bewusstsein oder die Aufmerksamkeit sich auf irgend ein corticales Zentrum richtet, so kommen die in ihm sich abspielenden Prozesse uns zum Bewusstsein; wenn die Aufmerksamkeit auf irgend eins der Zentren des Flechsig-schen Denkorgans gerichtet ist, in welchem der Prozess des Einprägens irgend eines Gegenstandes, Umstandes u. s. w. schon wiederholt vor sich gegangen ist, so taucht, wie man zu sagen pflegt, dieser Gegenstand in unserem Gedächtnis wieder auf und kommt uns als uns bereits früher bewusst gewesen zum Bewusstsein. Auf solche Weise erfolgt also die willkürliche Reproduktion beliebiger Eindrücke, die bereits früher in unser Bewusstsein getreten waren. Wenn ich irgend eine Handlung vollziehen will, so richte ich meine Aufmerksamkeit auf die entsprechenden Rindenzentren der Willensimpulse und die Handlung vollzieht sich unter Teilnahme des Bewusstseins u. s. w. In gleicher Weise pflanzt sich, wenn infolge irgend welcher Bedingungen das irgendwo in der Nähe der gl. pinealis gelegene Schmerzzentrum erregt wird, diese Erregung durch die tæniæ thalamorum opt. auf den fornix fort und ruft in uns das Schmerzgefühl hervor, das erst dank der Erregung der lokalen taktilen Haut-oder anderen Nerven an einer bestimmten Körperstelle lokalisirt wird.

Zerstört man folglich auf einer Seite die hinteren, lateralen und unteren Bahnen, die den fornix mit den Rindenzentren der entsprechenden Grosshirnhemisphäre (Fig. 12, x^1) verbinden, wie ich das bei dem Kaninchen und Hunde, die die Operation überlebten, tat, so erreichen die unbewussten psychischen Prozesse, die in diesen corticalen Zentren von Seiten der Sinnesorgane der entgegengesetzten Seite erregt werden, nicht das Bewusstseinsorgan und werden folglich nicht bewusst wahrgenommen.

Als ich aber den fornix selbst zerstörte (Fig. 12, x^2), und das Tier die Operation um 5 Tage überlebte, gelangte an demselben völliger Verlust des Bewusstseins zur Beobachtung und in diesem bewusstlosen Zustand verendete es auch.

Diese meine Arbeit beschliessend, muss ich sagen, dass uns vieles noch unbekannt bleibt. Obwohl meine Versuche nicht genügend zahlreich sind, und viele hierher gehörige Fragen noch weiterer Aufklärung bedürfen, so ist doch wenigstens die Hauptfrage vom anatomischen Substrat der Seele resp. des Bewusstseins im allgemeinen gelöst, und ich gelangte dazu, einen allgemeinen Plan des Substrats der unbewussten und bewussten psychischen Funktionen zu entwerfen.

Für ihre Beihilfe bei den vorliegenden experimentellen Untersuchungen sage ich meinen Assistenten, den Herren Privat-Dozent Dr. med. A. W. Leontowitsch und Dr. Baron E. E. Maydell meinen herzlichen Dank.

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1. Kaninchenhirn, in einzelne von oben aufgenommene Horizontalschnitte zerlegt. — *x* Verletzung durch die mit lanzenförmiger Spitze versehene Nadel; Richtung derselben von oben links (rechter unterer Schnitt *x*) nach unten rechts (linker oberer Schnitt *x*) — 1 fornix. — 2 nucl. caudatus. — 3 nucl. lentiformis. — 4 thalamus opt. — 5 cornu Ammoni. — 6 commissura ant. — 7 commissura post. — 8 unterer Teil des 3. Ventrikels. — 9 crus post. fornicis ad cornu Ammoni. — 11 taenia thal. opt.

Fig. 2. dieselben 5 Kaninchenhirnschnitte von unten aufgenommen. — *x* und die Ziffern haben dieselbe Bedeutung, wie vorher.

Fig. 3. Von oben aufgenommene, ein wenig von rechts nach links geneigte Horizontalschnitte der linken Hemisphäre des Hundehirns. — *x* Einstichstelle der Bernard'schen Nadel in die linke Grosshirnhemisphäre, ein wenig nach hinten vom Ende des linken queren Astes des sulcus crutiatus. Die Zahlen haben dieselbe Bedeutung, wie auf den vorhergehenden Abbildungen der Kaninchenhirnschnitte.

Fig. 4. Die 2 folgenden Horizontalschnitte der linken Hemisphäre des Hundehirns. — *x* von der Nadel verursachte Verletzungen. — 10. corpus callosum.

Fig. 5. Die folgenden 2 Horizontalschnitte des ganzen Hundehirns. Bedeutung von *x* und den Zahlen dieselbe, wie vorher.

Fig. 6. Die folgenden 2 Horizontalschnitte des ganzen Hundehirns. Bedeutung von *x* und den Zahlen, wie vorher.

Fig. 7. Der folgende Hundehirnschnitt, *x* und die Zahlen haben die gleiche Bedeutung, wie vorher.

Fig. 8. 2 Horizontalschnitte des Gehirns von dem Hunde, der die

Operation nur um 5 Tage überlebte: I, *a* — von oben, I, *b* — derselbe Schnitt von unten gesehen; *x* und die Zahlen, wie vorher.

Fig. 9. Der folgende Gehirnschnitt von demselben Hunde von oben gesehen; *x* und die Zahlen, wie vorher. Der mit *x* bezeichnete freie Raum ist durch das Herausfallen des coagulum entstanden.

Fig. 10. Die folgenden 2 Horizontalschnitte von demselben Hunde: I, *a* — von oben, I, *b* — derselbe Schnitt von unten gesehen; *x* und die Zahlen, wie früher.

Fig. 11. Die folgenden 2 Horizontalschnitte desselben Hundehirns: I, *a* — von oben, I, *b* — derselbe Schnitt von unten gesehen; *x* und die Zahlen, wie vorher. — 12 crus ant. fornicis.

Fig. 12. Schematische Zeichnung der Rindenzentren, des fornix und der Verbindungsbahnen zwischen ihnen.

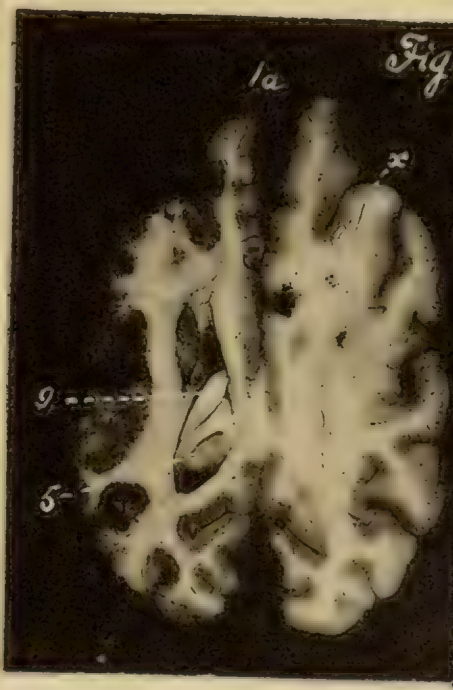


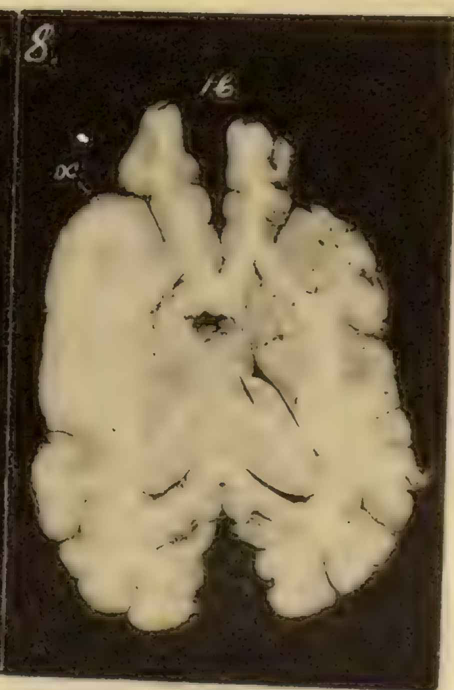

6
8
4
4

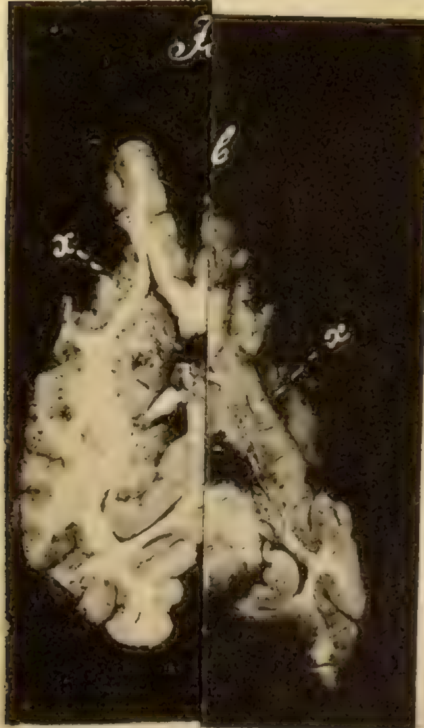

3.
x

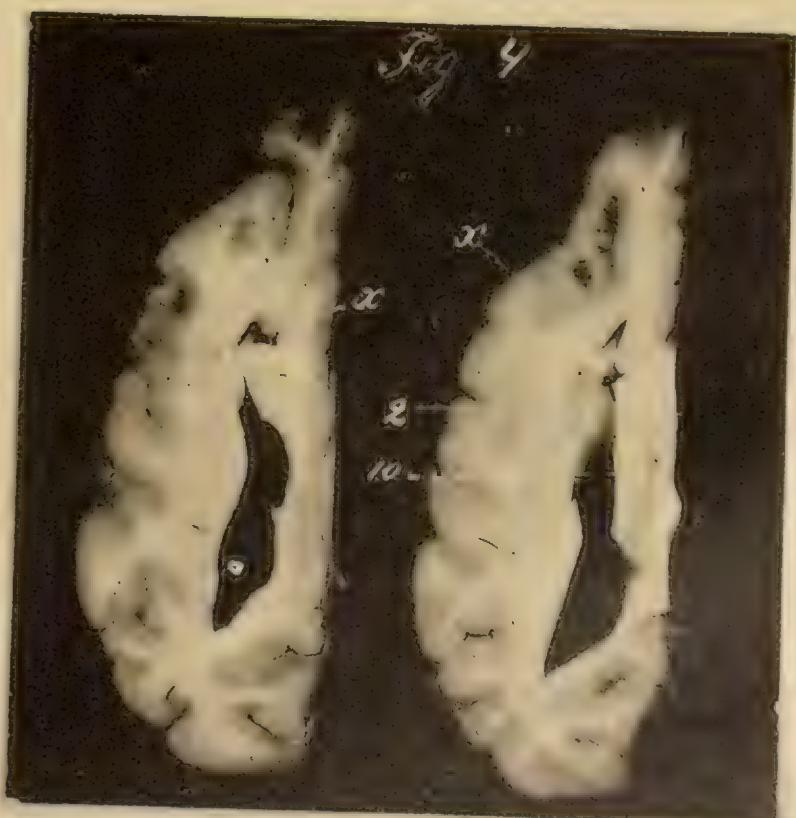

Fig 7
x
4
5


x
6
5


Fig
1a
x
9
5


8.
1b
x


b
x
x


Fig 4
x
x
2
10